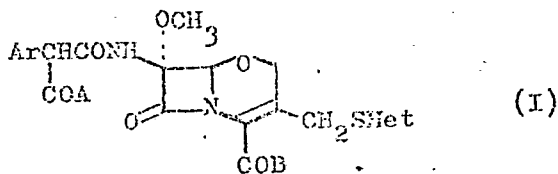
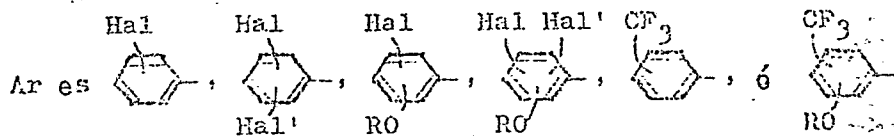


Esta invención se refiere a haloarilmalonamido-
 -1-destia-1-oxacefalosporinas. Más específicamente, se re-
 fiere a nuevos ácidos 7beta-(arilmalonamido halogenado)-7a[
 fa-metoxi-3-(tetrazol-5-il o 1,3,4-tiadiazol-2-il opcional-
 mente alcoholados)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carbo-
 xílicos o sus derivados en los grupos carboxi. Los com-
 puestos objeto de la invención están representados por la
 fórmula siguiente:



(donde



(en que Hal y Hal' son individualmente halógeno
 y RO es hidroxilo o hidroxilo protegido);

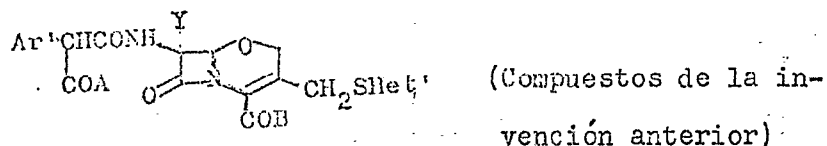
20 COA y COB son individualmente carboxi o carboxi protegido
 incluyendo un grupo de sal farmacéuticamente aceptable; y
 Het es 1-alcoholo inferior-5-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazol-
 -2-ilo ó 2-alcoholo inferior-1,3,4-tiadiazol-5-ilo.

25 (1) ANTECEDENTES DE ESTA INVENCION

Análogos de cefalosporinas que tienen oxígeno
 en lugar del átomo de azufre en el núcleo se han descrito
 en Journal of Heterocyclic Chemistry, volumen 5, página
 779 (1968) por J. C. Sheehan y M. Dadic; en la solicitud
 de patente Alemana (OLS) Nº 2.219.601 (1972); en Canadian

Journal of Chemistry, volumen 52, pág. 3996 (1974) por S. Wolfe y otros; en Journal of the American Chemical Society, volumen 96, página 7582 (1974) por B. G. Christensen y otros; en la Publicación no examinada de Patente Japonesa nº 49-133.594; en la Publicación no examinada de patente Japonesa nº 51-149.295, por Beecham Group Ltd; y en la Publicación no examinada de Patente Japonesa nº 52-65.292.

En una invención anterior de dos de los autores de la presente invención, se encontró que los compuestos de la fórmula siguiente tenían características superiores a los compuestos conocidos y descritos:



(donde Ar' es fenilo, tienilo, hidroxifenilo, o aciloxifenilo; COA y COB son individualmente carboxi o carboxi protegido; Het' es 1-metiltetrazolilo cuando Y es metoxi, o es 1-metiltetrazolilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo ó 1-carboximetiltetrazolilo cuando Y es hidrógeno; e Y es hidrógeno o metoxi).

Ahora, se introducen uno o más halógenos en la parte de arilo (Ar') unida al grupo malonamido, lo que muestra algunas mejoras en las actividades antibacterianas y las propiedades farmacodinámicas. Estas ventajas dan como resultado las bases de esta invención.

(2) COMPUESTOS DE ESTA INVENCION

Los compuestos de esta invención están repre-

sentados por la fórmula I dada anteriormente e incluyen nuevos ácidos 7beta-(arilmalonamido halogenado)-7alfa-me toxi-3-(tetrazol-5-il ó 1,3,4-tiadiazol-2-il. opcionalmente sustituido por alcoholo inferior)tiometil-1-destia-1-oxa-
5 -3-cefem-4-carboxílico y sus derivados en el grupo carboxi (I).

En la fórmula I, dicho halógeno representado por Hal o Hal' puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

El hidroxí protegido representado por OR incluye los que tienen por objeto evitar reacciones secundarias indeseables en el hidroxí durante las reacciones debidas, o mejorar la actividad biológica. Incluyen grupos protectores conocidos que pueden separarse fácilmente sin efectos perjudiciales sobre otras partes de la molécula.

10 Los ejemplos representativos del hidroxí protegido incluyen aciloxi, por ejemplo aciloxi carboxílico de C₁ a C₉ (por ej. formiloxi, acetiloxi, fenilacetoxi, benzoiloxi, tienil acetoxi o cinamoiloxi), carbamoiloxi de C₁ a C₄ (por ej. carbamoiloxi, metilcarbamoiloxi, ureidocarboniloxi ó 1-pi peridinilcarboniloxi), alcoxicarboniloxi de C₂ a C₁₀ op-
15 cionalmente sustituido por halógeno (por ej. metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, ciclopropilmetoxicarboniloxi, terc-butoxicarboniloxi, tricloroetoxicarboniloxi, yodoeto xicarboniloxi ó isoborniloxicarboniloxi), aralcoxicarbo
20 niloxi monocíclico o dicíclico opcionalmente sustituido por halógeno, alcoxi de C₁ a C₃, alcoholo de C₁ a C₃, alcohol sulfonilo de C₁ a C₃, metilendioxi, amino, nitro, ciano o similares (por ej. benciloxicarboniloxi, tolilme toxicarboniloxi, xililmetoxicarboniloxi, anisiloxicarboni
25 loxi, aminobenciloxicarboniloxi, nitrobenciloxicarboniloxi

o difenilmetoxicarboniloxi); aralcoxi monocíclico o dicíclico opcionalmente sustituido por halógeno, alcoholo de C₁ a C₃, alcoxi de C₁ a C₃, alcohol sulfoni de C₁ a C₃, metilendioxi, amino, nitro, ciano o similares (por ej. benciloxi, toli_loxi, xililmetoxi, anisiloxi, dimetoxibenciloxi, metilendioxi**benciloxi**, nitrobenciloxi, aminobenciloxi, difenilmetoxi, dimetoxidifenilmetoxi o naftilmetoxi); sililoxi (por ej. trimetilsililoxi, dimetoximetilsililoxi, metoxidimetilsililoxi, metilendioximetilsililoxi o clorodimetilsililoxi), estanniloxi (por ej. trimetilestanniloxi); y grupos hidroxil protegidos de modo similar. El hidroxil fenólico puede formar una sal con una base fuerte (por ej. sal de sodio, potasio o de amonio cuaternario).

COA y COB son individualmente un grupo carboxil o de sal de ácido carboxílico. Alternativamente, COA y COB tiene que ser individualmente un carboxil protegido para estabilizar los compuestos durante la síntesis o para la administración oral a seres humanos. La protección puede ser en forma de éster, amida, halogenuro de ácido, anhídrido de ácido, hidrazida, sal, o similar, grupos protectores que pueden separarse sin efectos perjudiciales en otras partes de la molécula.

Por ejemplo COA ó COB pueden ser los que forman ésteres de alcoholo de C₁ a C₁₀ (por ej. éster de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, monohidroxi-terc-butilo, metoxi-terc-butilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, pentilo, isopentilo, ciclopentilo, octilo o isobornilo), ésteres de halcalcoholo de C₁ a C₆ (por ej. éster de clorometilo, cloroetilo, bromoetilo, yodoetilo, dicloropropilo, tricloroetilo, triclorobutilo o

dibromociclohexilo), ésteres de acilalcoholo de C_3 a C_{10} (por ej. éster de acetiletilo, propionilmetilo, fenacilo, clorofenacilo, bromofenacilo, nitrofenacilo o dicarboximetilo), ésteres de alcoxiálcoholo de C_3 a C_{10} (por ej. éster de metoximetilo, etoximetilo, cloroetoximetilo, propoxietilo, butoxietilo, ciclohexiloxietilo, metoxietoximetilo, butoxietoximetilo u octiloxietilo), ésteres de aminoalcoholo de C_2 a C_{10} (por ej. ésteres de aminometilo, aminoetilo, dimetilaminoetilo o pirrolidinometilo), ésteres de arilo monocíclico o dicíclico que opcionalmente tienen halógeno, nitro, amino, alcoholo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , alcoholisulfonilo de C_1 a C_3 o ciano como sustituyente (por ej. fenilo, clorofenilo, nitrofenilo, naftilo, piridilo, indolilo, indanilo o pentaclorofenilo), aralcoxi monocíclico, dicíclico o tricíclico que opcionalmente tiene alcoholo de C_1 a C_3 , alcoxi de C_1 a C_3 , alcoholisulfonilo de C_1 a C_3 , ciano, halógeno como sustituyente (por ej. ésteres de bencilo, metilbencilo, xililmetilo, clorobencilo, bromobencilo, anisilo, etoxibencilo, nitrobencilo, dibromobencilo, fenetilo, ptalidilo, p-hidroxiditerc-butilbencilo, difenilmetilo, tritilo o antrilmetoxi), ésteres de alcoholisililo de C_1 a C_{10} (por ej. éster de trimetilsililo, dimetilmtoxililo, clorodimetilsililo o etilendioximetilsililo), ésteres de alcoholiestannilo de C_1 a C_{10} (por ej. éster de trimetilestannilo), anhídridos mixtos con ácido orgánico de C_1 a C_{10} o inorgánico (por ej. anhídrido mixto con ácido acético, propiónico, metoxifórmico, etoxifórmico, butoxifórmico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, sulfúrico o perclórico), tioésteres de hidrocarbilo de C_1 a C_{10} (por ej. éster de

tiol-metilo), alcoholamidas de C₁ a C₅ (por ej. metilamida, etilamida, butilamida o pentilamida), di-alcoholamida de C₁ a C₅ (por ej. dimetilamida, dietilamida, piperidinilamida, morfolinoamida o metilmorfolinoamida), hidrazidas (por ej. 1,2-diisopropilhidrazida ó 1,2-dibutilhidrazida), sales de metales alcalinos (por ej. sal de litio, sodio o potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ej. sal de magnesio, calcio o acetoxicalcio), sales de hidrocarbilonio de C₁ a C₁₅ (por ej. sal de trietilamonio, N-metil morfolinio, dimetilnilinio o dicitclohexilamonio) y grupos carboxi protegidos similares. En los Compuestos objeto I, el carboxi protegido puede ser un grupo sal o éster farmacéuticamente y/o farmacológicamente aceptable. Otros grupos protectores se sustituirán por aquellos grupos en el curso de la síntesis. Por lo tanto, la estructura de los últimos grupos protectores puede variarse ampliamente sin apartarse del objetivo de esta invención.

El alcohol inferior en el grupo Het puede ser metilo, etilo, propilo o isopropilo.

Preferiblemente Ar es monohidroxi monohalo fenilo (por ej. 2-hidroxi-3-fluorofenilo, 2-hidroxi-4-fluorofenilo, 2-hidroxi-5-fluorofenilo, 2-hidroxi-6-fluorofenilo, 3-hidroxi-2-fluorofenilo, 3-hidroxi-4-fluorofenilo, 3-hidroxi-5-fluorofenilo, 3-hidroxi-6-fluorofenilo, 4-hidroxi-2-fluorofenilo, 4-hidroxi-3-fluorofenilo, 2-hidroxi-3-clorofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, 2-hidroxi-5-clorofenilo, 2-hidroxi-6-clorofenilo, 3-hidroxi-2-clorofenilo, 3-hidroxi-4-clorofenilo, 3-hidroxi-5-clorofenilo, 3-hidroxi-6-clorofenilo, 4-hidroxi-2-clorofenilo, 4-hidroxi-3-clorofenilo, 4-hidroxi-2-bromofenilo ó 4-hidroxi-3-bromofenilo)

lo) o el correspondiente monocarbamoiloximonohalofenilo, o, en el caso de compuestos intermedios, el monohidroximonohalofenilo citado puede protegerse en su hidroxilo por medio de un grupo protector convencional (por ej. terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, ciclopropiletoxicarbonilo, bencilo, metilbencilo, dimetilbencilo, isobutilbencilo, anisilo, nitrobencilo, trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo o metoxidimetilsililo). Son especialmente valiosos el 4-hidroxil-2-fluorofenilo y el 3-hidroxil-6-fluorofenilo.

Los grupos COA y COB preferibles incluyen el carboxi o su sal farmacéuticamente aceptable (por ej. sal de sodio, potasio, magnesio o calcio), su éster farmacéuticamente aceptable (por ej. éster de ftalidilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, acetoxietilo, propioniloxietilo, indanilo, fenilo, tolilo, dimetilfenilo, metoxifenilo, metoxicarboniloxietilo, etoxicarboniletilo, fenacilo o similar) o su éster fácilmente desprotegible (por ej. éster de bencilo, anisilo, nitrobencilo, difenilmetilo, terc-butilo o tricloroetilo).

El alcohol inferior preferible en Het es metilo

Ventajas.

Como se ha dicho anteriormente, dos de los autores de esta invención encontraron los correspondientes compuestos que no tenían halógeno sobre el anillo de arilo (Publicaciones no examinadas de patente Japonesa N^{os}. 51-33401 y 51-50295). Los compuestos favorables de la presente invención mostrados por la fórmula I tienen las siguientes características en cuanto a propiedades farmaco-

-lógicas:

(I) Compuestos I frente a los correspondientes no halogenados:

- 5
- a) mayor actividad antibacteriana contra bacterias gram positivas: 2 a 4 veces;
 - b) niveles en sangre comparables con vida media comparable;
 - c) actividad antibacteriana comparable frente a bacterias gram negativas;
 - 10 d) la estructura preferible para proteger ratones contra la infección bacteriana ha de ser flúor para Hal situado en la posición 2 sobre la parte de fenilo o fenilmalonilo;
 - e) inferior estabilidad, y
 - 15 f) aumento en la fijación de proteínas de suero y superior velocidad de pérdida de actividad antibacteriana en suero humano.

(2) Los compuestos I que tienen hidroxilo y halógeno muestran las siguientes características con respecto a los correspondientes compuestos no halogenados:

- 20
- a) actividades antibacterianas más potentes frente a bacterias gram positivas y cepas de Proteus;
 - b) mayor actividad antibacteriana frente a bacterias gram negativas excepto Pseudomonas aeruginosa;
 - 25 c) Absorción comparable en fluido sanguíneo;
 - d) fijación de proteínas de suero y estabilidad comparables; y
 - e) efecto protector notablemente más fuerte in vivo contra infecciones bacterianas cuando el compuesto tiene un grupo flúor en la posición 2 del fenilo
- 30

unido a la cadena lateral de malonamido.

En ambos casos (1) y (2) anteriores, la especie, la situación, y el número de Hal y Hal' tienen mucha influencia en los efectos antibacterianos. El flúor es más eficaz que el cloro, y el aumento de actividad depende de la posición en el orden de posiciones 4, 3 y 2 del anillo de fenilo. El trifluorometilo es menos eficaz que el cloro o el flúor. A causa de al parecer una fijación más fuerte de proteínas, el dihalofenilo es la peor elección en cuanto a actividad que el monohalofenilo.

La situación del hidroxilo influye también en los efectos antibacterianos, y la actividad aumenta dependiendo de la posición del hidroxilo en el orden de posiciones 2, 3 y 4 sobre el anillo de fenilo, particularmente contra las bacterias gram-negativas. Los compuestos I que tienen hidroxilo como RO son antibacterianos más fuertes contra Pseudomonas y Enterobacteria.

En efecto, el Het preferible es 1-metil-5-triazol-5-ilo.

Uso.

Como se ha dicho anteriormente, los compuestos I son nuevas sustancias que muestran potentes actividades antibacterianas contra bacterias gram-positivas y gram-negativas y son útiles como medicamentos, drogas veterinarias y desinfectantes. Por ejemplo, se administran convencionalmente por vía oral o parenteral a seres humanos o animales en una dosis diaria de por ej. 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal.

Pueden usarse para tratar o prevenir infecciones causadas por bacterias gram-positivas (por ej. Staphylo-

coccus aureus, Streptococcus pyogenes, Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Diplococcus pneumoniae, Corynebacterium diphtheriae) o bacterias gram-negativas (por ej. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus rettgeri, Proteus morganii, Enterobacter cloacae, Shigella sonnei, Salmonella paratyphi, Salmonella typhi o Serratia marsecens). Los compuestos pueden usarse también como desinfectantes para impedir la putrefacción de materiales putrescibles, como aditivos para alimentos o como agentes de prevención de la presencia bacteriana en materiales sanitarios.

Los ejemplos representativos de los Compuestos I incluyen las siguientes haloarilmalonamidooxacefalosporinas:

ácido 7beta-(alfa-o-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-o-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-oxa-1-destia-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-o-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-o-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-o-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-o-clorofenil-alfa-carbo

xiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-m-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-m-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-m-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-m-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-m-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-m-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-p-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-p-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-p-fluorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-p-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7-alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

xiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-p-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-(alfa-p-clorofenil-alfa-carboxiacetamido)-7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(2-cloro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(2-cloro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(3-cloro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(3-cloro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta-[alfa-(2-trifluorometil-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

boxílico,

ácido 7beta- \int alfa-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-
-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

5

ácido 7beta- \int alfa-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tia
diazol-5-il)tiometil-1-oxa-1-destia-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta- \int alfa-(4-cloro-2-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-
-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

10

ácido 7beta- \int alfa-(2,3-difluoro-4-hidroxi-
fenil)-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metil
tetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carbo
xílico,

15

ácido 7beta- \int alfa-(2,5-difluoro-4-hidroxi
fenil)-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metilte
trazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta- \int alfa-(2-fluoro-5-cloro-4-hidroxi
fenil)-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metilte
trazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

20

ácido 7beta- \int alfa-(5-fluoro-2-cloro-4-hidro
xifenil)-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(2-metil-
-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-car
boxílico,

25

ácido 7beta- \int alfa-(2,3-dicloro-4-hidroxife
nil)-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetra
zol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta- \int alfa-(2,5-dicloro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-
-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

30

y una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. La sal o éster citados comprenden mono- y disales y ésteres y sus mezclas.

5 El grupo más preferible de compuestos I incluye los siguientes derivados de hidroxihaloarilmalonamido:

ácido 7beta- \int -alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-
-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

10 ácido 7beta- \int -alfa-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-
-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

15 ácido 7beta- \int -alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-
-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta- \int -alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-
-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

20 ácido 7beta- \int -alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tia-
diazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

25 ácido 7beta- \int -alfa-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido \int -7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tia-
diazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

y una sal (por ej. sal de sodio o potasio) o éster (por ej. éster de 5-indanilo, fenilo, tolilo, alcanoiloximetilo inferior, alcohiloxicarboniloxietilo inferior o fenacilo) farmacéuticamente aceptables de los mismos. La sal o éster citados comprenden mono- o di-sales y ésteres y sus mezclas.

30

Además, los compuestos I son también compuestos

intermedios útiles para preparar antibióticos de beta-lactama útiles, dentro o fuera del alcance de los Compuestos I.

Los Compuestos I pueden usarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral o parenteral, solos o en mezcla con otras sustancias coactuantes. Las composiciones farmacéuticas pueden ser una mezcla de 0,01% a 99% de Compuesto I con un excipiente farmacéutico, que puede ser un material sólido o un material líquido en el que los compuestos se mezclan, se disuelven, se dispersan o se ponen en suspensión. La composición puede estar en una forma de dosificación unitaria. La composición puede tomar la forma sólida de una tableta, un polvo, un jarabe seco, un sello, un gránulo, una cápsula, una píldora, un supositorio o una preparación sólida similar. Además, la composición puede tener forma líquida, por ej. inyección, ungüento, dispersión, inhalación, suspensión, disolución, emulsión, jarabe o elixir. La composición puede estar aromatizada o coloreada. Las tabletas, los gránulos y las cápsulas pueden estar recubiertos.

Pueden usarse, según los métodos convencionales en la técnica, y si estos agentes no ejercen un efecto perjudicial sobre los compuestos, todos los diluyentes (por ej. almidón, sacarosa, lactosa, carbonato de calcio, caolín); agentes de volumen (por ej. lactosa, fructosa, xilol, azúcar, sal, glicina, almidón, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín, bentonita, talco o sorbita); aglutinantes (por ej. almidón, acacia, gelatina, glucosa, alginato de sodio, tragacanto, carboximetilcelulosa, jarabe, sorbita o polivinilpirrolidona); agentes

desintegrantes (por ej. almidón, agar, carbonatos o lauril sulfato de sodio); lubricantes (por ej. ácido esteárico, talco, parafina, ácido bórico, sílice, benzoato de sodio, polietilenglicol, aceite de cacao o estearato de magnesio),
5 agentes emulsionantes (por ej. lecitina, mono-oleato de sorbitan o acacia); agentes de suspensión (por ej. sorbita, metil-celulosa, glucosa o jarabe de azúcar, gelatina, hidroxi-
xietilcelulosa, carboximetilcelulosa, estearato de aluminio en forma de gel o grasas hidrogenadas); disolventes (por
10 ej. agua, disolución tampón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo u oleato de metilo), protectores (por ej. p-hidroxibenzoato de metilo o etilo, o ácido sórbico); agentes colorantes, sustancias aromáticas, agentes solubilizantes, tampones, agentes estabilizantes, analgésicos, agentes dis-
15 persantes, agentes humectantes, antioxidantes, comestibles todos ellos, y similares.

Como miembros de los antibióticos de beta-lactama, los Compuestos I no son tan estables como para almacenarlos durante largo tiempo cuando se mezclan con diversas sustancias. Son preferibles compuestos sustancialmente puros y unos cuantos aditivos inertes para preparar un medicamento en la práctica (por ej. viales o cápsulas).

Los Compuestos I que tienen uno o dos grupos de sal de ácido carboxílico son fácilmente solubles en agua y pueden usarse para inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea en forma de sus disoluciones acuosas.
25 Las disoluciones farmacéuticas en un disolvente acuoso pueden mantenerse en una ampolla, pero en general es más preferible, para un almacenamiento prolongado, hacer una preparación en vial que contiene cristales, polvo, microcrist-

30

tales o el producto liofilizado de un Compuesto I, que se disuelve o se pone en suspensión en dichos disolventes para inyección antes de su uso. La preparación puede contener preferiblemente uno de los protectores o conservadores citados. La preparación o inyección en vial puede administrarse a un paciente en una dosis diaria de por ej. 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal, dependiendo tal dosis del estado del paciente, la clase de bacterias infectantes y el intervalo de administración.

Los Compuestos I en los que COA es un grupo éster farmacéuticamente aceptable (por ej. indanilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, etoxicarboniloxietilo, fenacilo, ftalidilo, fenilo, tolilo, xililo, metoxifenilo o metoximetilo) pueden absorberse fácilmente a través de tractos digestivos y pueden administrarse por vía oral a seres humanos o animales.

Además, los Compuestos I pueden usarse en forma de supositorios, ungüentos para uso tópico o ocular, polvos para uso tópico y preparaciones similares obtenibles por métodos muy conocidos por los expertos en la técnica. La preparación puede contener 0,01 a 99% del Compuesto I juntamente con una cantidad necesaria de un excipiente farmacéutico de los dados antes. A la parte infectada a curar puede aplicársele una dosis de por ej. 1 µg a 1 mg de dicha preparación.

Esta invención proporciona también un método para tratar o prevenir las infecciones bacterianas humanas o veterinarias, administrando a sujetos humanos o animales una cantidad eficaz de Compuesto I (a una dosis diaria de, por ej. 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal para

inyección, de por ej. 0,5 a 200 mg/kg de peso corporal para administración oral, o por ej. 1 µg a 1 mg para aplicación tópica), a intervalos de por ej. 3 a 12 horas.

5 El método es aplicable al tratamiento o la prevención de enfermedades infecciosas causadas por bacterias sensibles al Compuesto I (por ej. neumonía, bronquitis, neumonitis, empiema, nasofaringitis, tonsilitis, rinitis, dermatitis, pustulosis, ulceraciones, abscesos, heridas o infecciones de tejidos blandos, infecciones de los oídos, osteomielitis, septicemia, gastroenteritis, enteritis, infecciones del tracto urinario o pielonefritis) cuando están causadas por tales bacterias sensibles al Compuesto I.

15 Preferiblemente, el Compuesto I se administra a un paciente en una forma de preparación farmacéutica, por ej. polvo, jarabe seco, tabletas, sellos, gránulos, cápsulas, píldoras, supositorios, inyecciones, ungüentos, dispersión, inhalación, suspensión, disolución, emulsión, jarabe y elixir. La preparación puede estar en una forma de dosificación unitaria, por ej. tabletas, sellos, cápsulas, inyecciones, viales o gránulos o polvo en un recipiente o envase separado.

25 Los Compuestos I adecuados para las preparaciones y los métodos citados incluyen los siguientes derivados preferibles de fluorohidroxifenilmalonamido:

ácido 7beta- γ -alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido- γ -7alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, y su sal de sodio, potasio o calcio;

30 ácido 7beta- γ -alfa-(2-fluoro-5-hidroxife

nil)-alfa-carboxiacetamido-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetra-
zol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, y
su sal de sodio, potasio o calcio;

5

ácido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido-7-alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-
-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, y su
sal de sodio o potasio;

10

ácido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-5-hidroxife-
nil)-alfa-carboxiacetamido-7-alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadia-
zol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, y
su sal de sodio o potasio;

15

ácido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-carboxiacetamido-7-alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tia-
diazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,
y su sal de sodio o potasio; y

20

ácido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-5-hidroxifa-
nil)-alfa-carboxiacetamido-7-alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-
-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxí-
lico y su sal de sodio o potasio, para administración por
inyección.

25

Acido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-
-alfa-(5-indaniloxi)carbonilacetamido-7-alfa-metoxi-3-(1-
metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-car-
boxílico,

ácido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-5-hidroxife-
nil)-alfa-fenoxicarbonilacetamido-7-alfa-metoxi-3-(1-me-
tiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carbo-
xílico,

30

ácido 7beta-7-alfa-(2-fluoro-4-hidroxife-
nil)-alfa-(5-indaniloxi)carbonilacetamido-7-alfa-metoxi-

-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta- γ -alfa-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-alfa-toliloxicarbonilacetamido γ -7alfa-metoxi-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

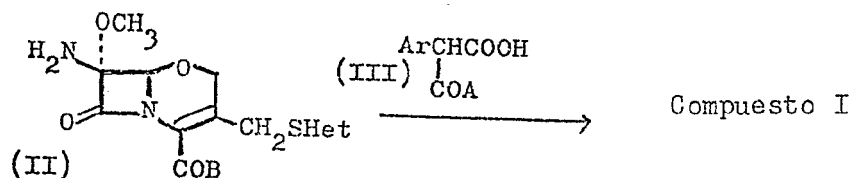
ácido 7beta- γ -alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-alfa-fenoxicarbonilacetamido γ -7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico,

ácido 7beta- γ -alfa-(2-fluoro-5-hidroxifenil)-alfa(5-indaniloxi)carbonilacetamido γ -7alfa-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, y sus sales de sodio o de potasio, para administración oral. Estas sales pueden ser mono- o di-sales o mezclas de las mismas incluyendo un producto liofilizado neutro.

(3) SINTESIS

Los compuestos según esta invención pueden prepararse, por ejemplo, por uno de los métodos siguientes:

1) Reacción de la Amina (II) o su derivado reactivo con un ácido haloarilmalónico (III) o su derivado reactivo.



(donde Ar, COA, COB y Het son como se han definido antes).

30

26058

La Amina II citada, derivada del ácido 7beta-
-amino-7alfa-metoxi-3-tiometil heterocaromático-1-destia-
-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, se describe por ejemplo en
la Publicación de Patente Japonesa, no examinada, nº
5 51-33.401, y otras bibliografías. Los derivados reactivos de la amina II incluyen los que tienen 7--amino sustituido o activado por sililo (por ej. trimetilsililo, metoxidimetilsililo), estannilo (por ej. trimetilestannilo), carbonilo, alcoholeno (por ej. enamino con acetona, acetil
10 acetona, éster acetoacético, acetoacetoneitrilo, acetacetamida, acetoacetanilida, ciclopentanodiona o acetilbutirolactona), alcoholideno (por ej. bencilideno, 1-haloalcoholideno, 1-haloaralcoholideno, 1-alcoxi alcoholideno ó 1-alcoxi-1-fenoxi alcoholideno), o ácido (es decir sal de adición de ácido con un ácido mineral, ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido tiocianico) o similares.

El ácido haloarilmalónico III es una sustancia conocida, o sustancia análoga, que se deriva de sustancias conocidas por métodos bien conocidos.

20 COA es el mismo grupo que el COA del Compuesto I, cuyos detalles se han dado anteriormente.

Los derivados reactivos del ácido haloarilmalónico III incluyen los ésteres reactivos, las amidas reactivas, las azidas y similares.

25 Esta reacción puede efectuarse con los siete tipos siguientes de reaccionantes:

i) Acido libre --- Se usa en presencia de un reaccionante de condensación tal como carbodiimida (por ej. N,N'-dietilcarbodiimida o N,N'-d ciclohexilcarbodiimida), compuesto de carbonilo (por ej. carbonildiimidazol), sal
30

- de isoxazolinio, compuesto de acilamino (por ej. 2-etoxi-
-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinoleína) o reaccionante si-
milar, preferiblemente en un disolvente aprótico, por ej.
hidrocarburo halogenado, nitrilo, éter, amida o similar,
5 o mezclas de ellos, y preferiblemente en una relación mo-
lar de 1 a 2 del ácido libre y 1 a 2 del reaccionante con-
densante para la Amina II.

ii) Anhídrido de ácido ---- Puede ser un
anhídrido simétrico o mixto (por ej. anhídrido mixto con
10 un ácido mineral o ácido alcoxifórmico; anhídrido mixto con
un ácido alcanico, ácido sulfónico o similar), anhídrido
intramolecular (por ej. cetena o isocianuro) u otros anhi-
dridos, disponible en presencia de un acceptor de ácido (por
ej. una base inorgánica tal como un óxido, hidróxido, car-
15 bonato o hidrógeno-carbonato de un metal alcalino o alca-
lino-térreo; una base orgánica tal como trietilamina, N-me-
tilmorfolina, N,N-dimetilanilina, piridina o quinoleína;
oxirano tal como un óxido de etileno u óxido de propileno;
u óxido de aralcohileno tal como óxido de estireno), y pre-
20 feriblemente en un disolvente aprótico (por ej. disolventes
de hidrocarburo halogenado, nitrilo, éter, amida o una mez-
cla de ellos), en una relación molar preferible de 1 a 2
del anhídrido de ácido y 1 a 10 del acceptor de ácido a 1
de Amina II o su derivado reactivo.

25 iii) Halogenuro de ácido ---- Se usa prefe-
riblemente en presencia del acceptor de ácido dado en la
parte ii) anterior en un disolvente Por ej. un disolvente de
hidrocarburo halogenado, nitrilo, éter, cetona, agua o dial-
cohilamida, o una mezcla de ellos) en una relación molar de
30 1 a 2 del halogenuro de ácido y 1 a 10 del acceptor de ácido

por 1 de la Amina II o su derivado reactivo.

iv) Ester reactivo --- Puede ser un enol-éster, por ej. éster de vinilo o isopropenilo, éster de arilo (por ej. éster de clorofenilo, triclorofenilo, pentaclorofenilo, dinitrofenilo o trinitrofenilo), éster heteroaromático (por ej. un éster con 1-hidroxi-benzotriazol), o éster con hidroxilamina, o similares.

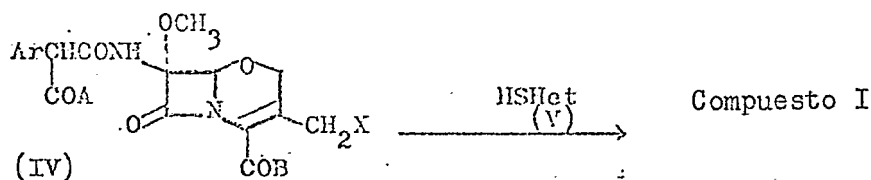
v) Amida reactiva --- Incluye una amida aromática, por ej. una amida con imidazol, triazol, 1,1-dióxido de 3-oxo-benzoisotiazolidina, ó 2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína.

vi) Derivado de formimino --- Incluye, por ejemplo, un éster de N,N-dimetilformimino.

vii) Otros derivados reactivos.

Los reaccionantes dados en iv) a vi) antes se someten a la reacción preferiblemente en un disolvente aprótico (por ej. disolvente de hidrocarburo halogenado, éter, cetona, amida o éster, o sus mezclas) en una relación molar de uno o más del derivado reactivo de ácido haloarilmalónico III a 1 de Amina II o su derivado reactivo.

(2) Tratamiento de un ácido 7 beta-haloarilmalonamido-7alfa-metoxi-3-metil funcionalizado-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico o su derivado (IV) con un tiol heteroaromático (V) o su derivado reactivo.



(donde Ar, COA, COB y Het son como se han definido antes y X es un grupo funcional reemplazable por el grupo tio heteroaromático del compuesto V).

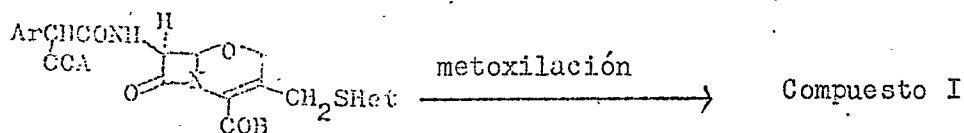
5 El Compuesto IV que tiene cloro, bromo, tosiloxi, mesiloxi, dicloroacetoxi o trifluoroacetoxi como grupo X puede prepararse, por ej. a partir de un compuesto en el que el grupo X del Compuesto IV está reemplazado por acetoxi sometiéndolo a hidrólisis y halogenación o acilación sucesiva.

10 El Compuesto V es muy conocido en la técnica. Los derivados reactivos del Compuesto V pueden ser una sal de metal alcalino o una sal con una base orgánica, por ej. trietilamina.

15 Esta reacción se efectúa tratando el compuesto de partida IV con dicho reaccionante V, preferiblemente en un disolvente inerte (por ej. un disolvente de hidrocarburo halogenado, éter, cetona o amida), si se requiere en presencia de una base.

20 (3) La reacción de un derivado de ácido 7beta-haloarilmalonamido-3-epoximetano-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico con el Compuesto V o su derivado reactivo u otras formaciones con núcleo incluye las análogas a los métodos descritos en las referencias citadas en la parte "Antecedentes de esta invención", página 1.

25 (4) Introducción de 7alfa-metoxi sobre un ácido 7beta-haloarilmalonamido-3-tiometil heteroaromático-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico o su derivado, por ej. como sigue:



(onde Ar, COA, COB y Het son como se han definido anteriormente).

10 (a) Tratamiento con un reactivo N-halogenante (por ej. hipoclorito de terc-butilo) y un metóxido de metal alcalino (por ej. metilato de sodio, potasio o litio) en metanol, y posterior reducción, cuando se requiera.

15 (b) Tratamiento con hipoclorito de terc-butilo y base de metanol en tetrahidrofurano en presencia de, por ej. fenil-litio, y si se requiere posterior reducción, y

20 (c) Tratamiento sucesivo con bromo-DBU, pentacloruro de fósforo-piridina, base, metanol-base y cloruro de trialkohilsililo, por este orden.

(5) Cuando COA y/o COB es carboxi protegido, el compuesto puede desprotegerse dando el correspondiente ácido carboxílico libre. Las desprotecciones representativas incluyen las cuatro siguientes:

25 a) Una protección de éster, amida, sal o anhídrido altamente reactivos pueden hidrolizarse por medio de agua con un ácido o una base, o por medio de una disolución tampón acuosa adecuada.

30 b) La separación por reducción suave de un grupo haloetilo, bencilo, nitrobencilo, metilbencilo, di

metilbencilo, diarilmetilo, triarilmetilo o similar puede hacerse bajo combinación de un ácido y un metal (por ej. zinc, estaño o cromo divalente), por medio de ditionito de sodio o hidrogenación sobre por ej. platino, paladio o níquel, dando dicho ácido carboxílico libre.

5 c) Solvolisis de un éster de bencilo, metoxibencilo, metilbencilo, dimetoxibencilo, terc-alcoholo, tritilo, diarilmetilo, ciclopropilmetilo, sulfoniletilo o ciclopropiletilo con un ácido (por ej. un ácido mineral, ácido de Lewis, ácido sulfónico o ácido carboxílico fuerte), si se requiere juntamente con un aceptor de cationes (por ej. anisol), dando el correspondiente ácido libre.

10 d) Separación de un grupo de éster de fenacilo o etinilo con una base, que da el carboxilo libre.

15 (6) La desprotección de RO como en un grupo hidroxil protegido da hidroxil libre por métodos convencionales, que incluyen los siguientes:

20 a) Reacción de aciloxi o hidrocarbiloxi (por ej. alcoxi o aralcoxi) con un ácido (por ej. ácido mineral, ácido de Lewis, ácido carboxílico fuerte o ácido sulfónico como se ha indicado en (5) c) anteriormente), preferiblemente en presencia de un aceptor de cationes por ej. anisol, una base inorgánica (por ej. hidróxido o carbonato de sodio o de potasio) o una base orgánica, y

25 b) desprotección hidrogenolítica de un grupo benciloxicarbonil o bencilo con hidrógeno y un catalizador de platino, paladio o níquel.

30 Las reacciones (5) y (6) pueden tener lugar ocasionalmente en el mismo tratamiento. Tales reacciones paralelas están también incluidas en el alcance de ambos

procedimientos.

(7) El tratamiento del Compuesto I que tiene carboxilo libre con una base inorgánica u orgánica da como resultado la formación de una sal. Tal sal básica puede ser del correspondiente hidroxido, sal de ácido carboxílico débil, carbonato o sal con un ácido débil, que contiene el metal pretendido en su parte catiónica. Cuando una sal sólida se separa de un disolvente orgánico, la formación de sal en dicho disolvente puede ser asequible para la purificación conveniente del producto. También se obtienen sales convencionalmente por concentración de disolución acuosa de sal neutralizada, liofilización, u otros métodos.

Estas reacciones pueden efectuarse a alrededor de -30°C a 100°C , y preferiblemente a -20°C a 50°C . El disolvente de reacción puede seleccionarse además de entre hidrocarburos halogenados (por ej. diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano o clorobenceno), éteres (por ej. éter dietílico, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dimetoxietano o anisol), cetonas (por ej. acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, ciclohexanona o acetofenona), ésteres (por ej. acetato de etilo, acetato de butilo o benzoato de metilo), hidrocarburos nitrados, nitrilos (por ej. acetonitrilo o benzonitrilo), amidas (por ej. formamida, acetamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforotriamida o caprolactama), sulfóxidos (por ej. dimetil-sulfóxido), ácidos (por ej. ácido fórmico o acético), bases (por ej. butilamina, trietilamina, piridina, picolina o quinoleína), agua, y similares, o sus mezclas.

Si se requiere, la reacción se acelera por

agitación, con protección contra el aire usando una corriente de gas inerte, o se mantiene seca usando medidas convencionales para la exclusión de humedad.

El producto puede obtenerse, por ejemplo, después de separar los disolventes, subproductos y materiales de partida sin reaccionar, de un modo convencional (por ej. por concentración, extracción, absorción, elución o lavado), y se purifica de un modo convencional (por ej. por reprecipitación, cromatografía, recristalización u otros métodos de purificación).

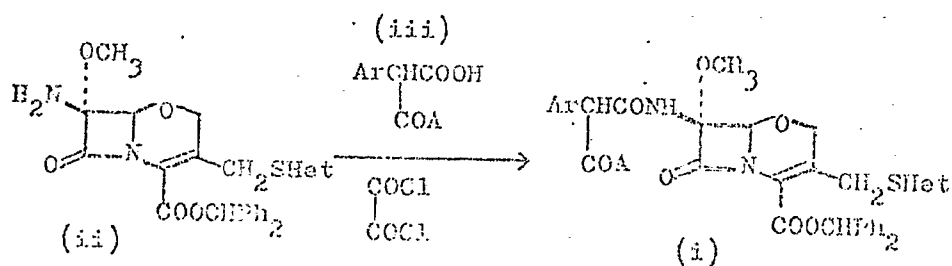
(4) EJEMPLOS DE TRABAJOS

Los ejemplos siguientes se dan para mostrar con detalle algunas realizaciones específicas de esta invención.

En las fórmulas y tablas se usan las abreviaturas siguientes:

Ac = acetilo, ANS = anisilo, BH = difenilmetoxicarbonilo, Et = etilo, MeTdz = 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, Ph = fenilo, PMB = anisiloxicarbonilo, Tdz = 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, Tetr = 1-metiltetrazol-5-ilo, y Tem = temperatura.

Ejemplo 1 (Acilación)



(donde Ar, COA y Het son como se han definido antes).

Se disuelve ácido haloarilmalónico (iii) en diclorometano. Se le añaden trietilamina y cloruro de oxalilo a -20°C . La mezcla se calienta a 0°C y se agita

durante un período determinado de tiempo para dar una disolución del correspondiente cloruro de ácido haloarilmalónico. Este se añade a una disolución de Amina (ii) en diclorometano basificada con piridina, con agitación y enfriamiento. La mezcla se enfría durante un rato a por ej. +10 a -20°C y después se vierte en ácido clorhídrico diluído o ácido fosfórico diluído. La mezcla se somete a extracción con diclorometano o acetato de etilo. La disolución de extracto se lava con agua, se seca y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice. Los productos de elución con benceno-acetato de etilo dan el compuesto (i) buscado.

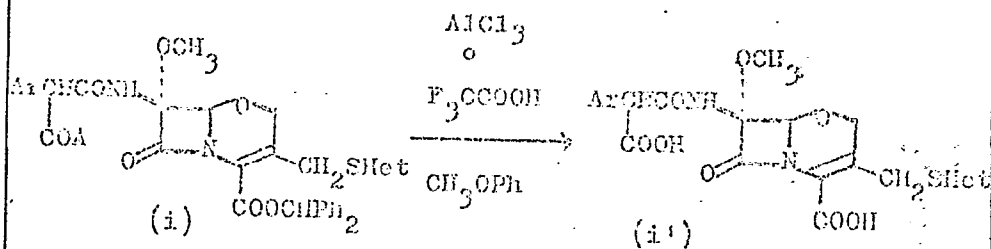
Las condiciones de reacción utilizadas se dan en la Tabla 1, y las constantes físicas obtenidas para los productos se dan en la Tabla 2.

Se muestra a continuación el procedimiento detallado del Experimento nº 5, que representa los procedimientos de los experimentos de la Tabla I.

(Nº 5) : A una disolución de ácido alfa-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-alfa-difenilmetoxi-carbonilacético (456 mg = 1,2 milimoles) en diclorometano (4 ml) se le añaden trietilamina (0,14 ml = 1 milimoles) y cloruro de oxalilo (86 µg = 1 milimol) enfriando con hielo. Después de agitar durante 1 hora, la disolución se añade a una disolución de 7 beta-amino-7 alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-des-tia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (204 mg) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y piridina (100 microlitros = 1,2 milimoles). La mezcla se agita durante 50 minutos enfriando con hielo. La mezcla de reacción se vierte sobre ácido fosfórico acuoso al 5% y se somete a extrac-

ción con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice para dar 7 beta- α -(4-hidroxi-2-fluorofenil)- α -difenil metoxicarbonilacetamido]-7 α -metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (Compuesto 5) (180 mg = rendimiento 51,7%) en un estado amorfo.

Ejemplo 2 (desprotección)



(donde Ar, COA y Het son como se han definido antes).

Se disuelve 7beta-(alfa-haloaril-alfa-carboxi protegido-acetamido)-7 α -metoxi-3-tiometil heteroatómico-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (i) en diclorometano y/o anisol. Se le añade ácido trifluoroacético o una disolución de cloruro de aluminio y se agita a alrededor de 0°C.

20

25

Cuando se usa ácido trifluoroacético, la mezcla de reacción se concentra a vacío, se tritura con éter dando producto sólido, que se separa y se mantiene bajo vacío para separar el disolvente que queda, dando ácido 7beta-(alfa-haloaril-alfa-carboxiacetamido)-7 α -metoxi-3-tiometil heteroaromático-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico (i').

30

Cuando se usa cloruro de aluminio en nitrometano, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo,

se lava con ácido clorhídrico y se somete a extracción con hidrógeno-carbonato acuoso. El extracto acuoso se acidifica a pH 1,5 y se extrae de nuevo con acetato de etilo. La disolución de extracto se concentra. El residuo obtenido se tritura en un disolvente para dar el ácido carboxílico libre (i') buscado.

Las condiciones de reacción empleadas se indican en la Tabla 3, y las constantes físicas de los Productos de la Tabla 3 se muestran en la Tabla 4.

Se da a continuación el procedimiento detallado del Experimento nº 15, representando los procedimientos de los experimentos de la Tabla 3.

(Nº 15). A una disolución de 7beta-[alpha-(4-metoxibenciloxi-2-fluorofenil)-alfa-difenilmetoxicarbonilacetamido]-7-alfa-metoxi-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (10 g) en anisol (20 ml) a -5°C se le añade ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos y se concentra en vacío. El residuo se agita con éter (100 ml), se mezcla con éter de petróleo y se agita. El polvo precipitado se recoge por filtración dando ácido 7 beta-[alpha-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-alfa-carboxiacetamido]-7-alfa-metoxi-3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico (5,44 g = 100% de rendimiento).

El p-metoxibencilo en la posición 4 del haloarilo y el grupo protector difenilmetilo del carboxi se separan para desproteger en dicho tratamiento, dando respectivamente el hidroxilo libre y el carboxi libre.

Ejemplo 3 (formación de sal)

1) A una disolución de ácido 7beta-[alfa-(4-hi
droxi-2-fluorofenil)-alfa-carboxiacetamido]-7 alfa-metoxi-
 -3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-1-destia-1-oxa-3-cefem-
 -4-carboxílico (14,9 g) en metanol (60 ml) se le añade gota
 a gota una disolución de 2-etil-hexanoato de sodio (0,138
 moles) en metanol (69 ml), y la mezcla se diluye gota a
 gota por adición de acetato de etilo (650 ml) a la mezcla
 en un período de 10 minutos. Los cristales precipitados
 se recogen por filtración, se lavan con acetato de etilo y
 éter y se secan dando la correspondiente sal disódica (11,1
 g = 68,1% de rendimiento).

IR: ν Nujol 3175, 1770, 1680, 1610, 1501 cm^{-1}
 max
 RMN: δ D_2O (3,50 s + 3,55 s) 3H, (4,02 + 4,25) ABq
 (13Hz) 2H, 4,00s 3H, 4,50 s amplio 2H,
 (5,10 + 5,13s) 1H, 6,47-7,47m 3H.

2) Los compuestos I citados que tienen carboxi
 lo libre en la posición 4 se disuelven en hidrógeno-carbo
 nato de sodio acuoso dando una disolución de su sal de so
 dio, se diluye hasta una concentración requerida, se tam
 poniza a pH 7 y se ensaya sobre una placa de agar según
 el modo convencional. Muestran altas actividades antibac
 terianas contra varias cepas de bacterias gram-negativas
 y positivas.

Las preparaciones siguientes se dan para mos
 trar el método de preparar ácido haloarilmalónico (III) o
 sus derivados reactivos para la síntesis.

Preparación 1

A una disolución de ácido 4-hidroxi-2-fluorofe
 nilacético en cloruro de metileno se le añade gota a gota

una disolución de difenildiazometano en n-hexano. Se le
añade una pequeña cantidad de ácido acético glacial. La
mezcla se concentra dando el correspondiente éster de di
fenilmetilo. El producto se disuelve en acetona y se le
añaden 1,3 equivalentes de cloruro de P-metoxibencilo,
1,2 equivalentes de yoduro de sodio y 1,2 equivalentes de
carbonato de potasio. La mezcla se agita a 50°C durante
12 horas, y, tras la separación del compuesto inorgánico,
se somete a extracción con acetato de etilo. El extracto
se concentra y el residuo se cristaliza en metanol, dando
4-p-metoxibenciloxi-2-fluorofenilacetato de difenilmetilo.
Una mezcla de una disolución de n-butil-litio en hexano (2,3
moles/litro, 45,13 ml), diisopropilamina (14,55 ml) y te-
trahidrofurano (250 ml) se agita a -5°C durante 10 minutos.
Se le añade a -55°C una disolución del producto anterior
(23,7 g) en tetrahidrofurano. La mezcla se agita a -55°C
durante 30 minutos y después se calienta a 0°C, después de
añadir hielo seco en polvo. La mezcla se evapora para se-
parar el disolvente. El residuo se disuelve en acetato de
etilo y se lava con agua de hielo y ácido clorhídrico al
10% (85 ml). La capa orgánica se lava, se seca y se eva-
pora dando 4-p-metoxibenciloxi-2-fluorofenilmalonato de
monobenzhidrilo (27 g).

RMN: CDCl_3
3,78s3H, 4,93s2H, 5,00slH, 6,87slH,
ppm 6,46-7,35m 17H.

Cromatog. capa fina (CCF): Rf = 0,43 (acetato de etilo/pla-
ca de gel de sílice).

De modo similar puede prepararse 2-p-metoxiben-
ciloxi-4-fluorofenilmalonato de monobenzhidrilo sustituyen-

do el ácido 4-hidroxi-2-fluorofenilacético por ácido 2-hidroxi-4-fluorofenilacético.

Preparación 2

Se prepara p-clorofenilacetoneitrilo por reacción de cloruro de p-clorobencilo y cianuro de sodio en dimetil-sulfóxido, y se somete a reflujo con hidróxido de sodio en etanol para dar ácido p-clorofenilacético. El ácido se esterifica con difenildiazometano dando p-clorofenilacetato de difenilmetilo (p. de f. 107-108°C). El éster (1 g) se disuelve en tetrahidrofurano. A esta disolución se le añade gota a gota una disolución de diisopropilamina (1,04 ml) y n-butil-litio (0,48 g) en una mezcla de hexano y tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agita a -10°C durante 20 minutos y durante 1,5 horas más después de añadir hielo seco. La mezcla de reacción se mezcla con ácido clorhídrico al 10% con enfriamiento y se somete a extracción con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en benceno dando 4-clorofenilmalonato de monobenzhidrilo (942 mg = 83% de rendimiento).

P. de f. 138-139°C.

Nujol

IR : \checkmark 3200, 1745, 1710 cm^{-1}

max

CDCl_3

RMN : \int 4,17s1H, 4,70s1H, 6,87s1H, 7,2-7,4m 14H.

ppm

De modo similar se obtienen 2-clorofenilmalonato de monobenzhidrilo, 3-clorofenilmalonato de monobenzhidrilo y 2-fluorofenilmalonato de monobenzhidrilo sus-

tituyendo el p-clorofenilacetonitrilo por o-clorofenil
acetonitrilo, m-clorofenilacetonitrilo y o-fluorofenilace
tonitrilo, respectivamente.

Preparación 3

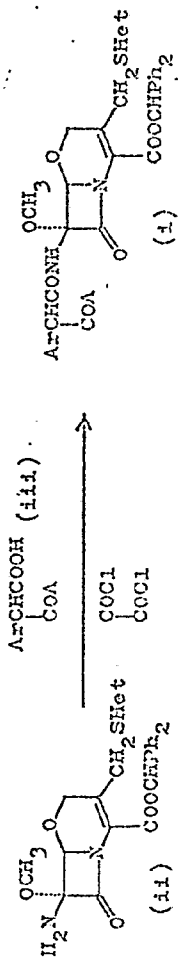
5 Bajo enfriamiento con hielo, se añade monocl
ruro de oxalato de monoetilo (10,5 g) gota a gota a una
disolución de cloruro de aluminio (10,5 g) en nitrobenzono
(30 ml). A la disolución se le añade gota a gota 2-cloro-
-5-fluoroanisol (8,4 g). Al cabo de 30 minutos, la mezcla
10 se vierte en agua-hielo y se extrae con éter. El extracto
se lava con ácido clorhídrico diluído y bicarbonato de so
dio acuoso diluído, se seca y se evapora para separar el
disolvente. La recristalización en una mezcla de éter y
n-hexano da 4-metil-3-cloro-6-fluorofenilglioxalato de
15 etilo (p. de f. 84-85°C). Una mezcla del glioxalato (5,21
g), etilenglicol (28 ml), hidróxido de potasio (4,5 g) y
monohidrato de hidrazina (2,85 ml) se calienta a 155-158°C
durante 1,5 horas, y después a 220°C durante 2 horas, y
se vierte en agua. La mezcla se lava con éter, se acidi-
20 fica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. El extrac
to se evapora. El residuo obtenido se recristaliza en di
clorometano dando ácido 3-cloro-4-hidroxi-6-fluorofenilacé
tico (p. de f. 137-138°C). Una parte del ácido (0,615 g)
se pone en suspensión en diclorometano (15 ml) y se esteri-
25 fica con difenildiazometano dando cristales del correspon
diente éster de difenilmetilo (p. de f. 121-122°C).

El éster (371 mg) se disuelve en tetrahidrofu
rano (1 ml) y se vierte en una mezcla de diisopropilamina
(0,56 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y una disolución de
30 n-butil-litio en hexano (1,6 M; 2,5 ml) a -60°C. La mez-

5 -cla se agita a una temperatura entre -60°C y -20°C durante 20 minutos, se enfría a -60°C , y se mezcla con hielo seco. Al cabo de 10 minutos, la mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 20 minutos a la misma temperatura. El disolvente se evapora en vacío. Al residuo obtenido se le añade agua-hielo y acetato de etilo. La mezcla se acidifica a pH 3 con ácido clorhídrico al 10%. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se 10 cristaliza en una mezcla de benceno y hexano dando 3-cloro-6-fluoro-4-hidroxifenilmalonato de difenilmetilo (365 mg = 88% de rendimiento). P. de f. $100-103^{\circ}\text{C}$.

RMN: δ ^{CDCl₃} 4,94s, 6,69d (J=10,5Hz)1H, 6,89s1H, 7,1-7,5m 11H.
ppm

Tabla 1 Condiciones de acilación



Ej. N°	Acido haloaril malónico (iii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	NEt ₃ (μl)	COCl / COCl (μl)	Temp (°C)	Tiempo (min)	Amina (ii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	Temp (°C)	Tiempo (min)	Producto (i)		
	Ar	COA (mg)						Het	(mg)				N°	(mg)	%
1		BH 145	4	42	26	-20 0	60	Tetr	102	24	5	30	1	150	86
2		" 153	4	42	26	-20 0	60	"	102	24	5	30	2	170	97
3		" 164	2	42	26	0	35	"	102	24	5	90	3	167	96

Tabla 1 -continuación (1)-

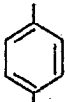
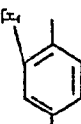
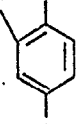
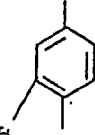
Ej.	Acido haloaril malónico (iii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	NEt ₃ (μl)	COCl COCl (μl)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Amina (ii)		C ₆ H ₅ N (μl)	CH ₂ Cl ₂ (ml)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Producto (i)		
	Ar	COA (mg)						Het	(mg)					Nº	(mg)	%
4		BH 152	2	42	26	0	30	Tetr	102	24	5	0	50	4	181	-
5		" 456	4	140	86	0	60	"	204	100	4	0	50	5	180	52
6		" 27000	160	5620	3450	-15	60	"	13720	3260	400	-3	30	5	26150	98
7		" 152	2	42	26	0	45	"	102	24	4	-10	150	6	75	-

Tabla 1 -continuación (2)-

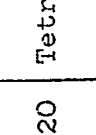
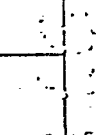
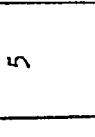
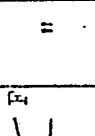
Ej. Nº	Acido haloaril malónico (iii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	NEt ₃ (μl)	COCl COCl (μl)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Amina (ii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Producto (i)		
	Ar	COA (mg)						Het	(mg)				Nº	(mg)	%
8		BH 159	2	42	26	0	120	Tetr	102	5	-20	120	7	111	63
9		" 159	-	42	26	0	-	"	102	5	0	90	8	102	58
10		" 344	4	84	52	0	60	"	102	5	0	20	9	99	54
11		" 380	5	111	68	0	40	"	204	10	0	40	10	196	56

Tabla I -continuación (3)-

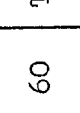
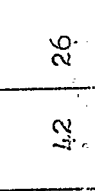
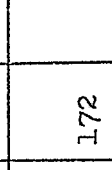
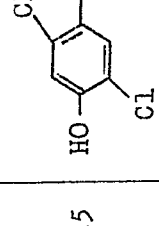
Ej. N°	Acido haloaril malónico (iii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	NEt ₃ (μl)	COCl COCl (μl)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Amina (ii)		C ₅ H ₅ N (μl)	CH ₂ Cl ₂ (ml)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Producto (i)	
	Ar	COA (mg)						Het (mg)	Nº					(mg)	%
12		BH 400	2	93	57	0	60	Tetr 138	65	-	0	60	11	228	86
13		" 257	-	70	45	0	-	" 102	40	4	0	150	12	92	51
14		" 346	-	84	52	0	60	" 102	48	5	0	30	13	118	64
15		" 172	-	42	26	0	-	" 102	24	5	-20	45	14	92	50

Tabla 1 -continuación (4)-


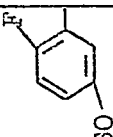
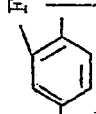
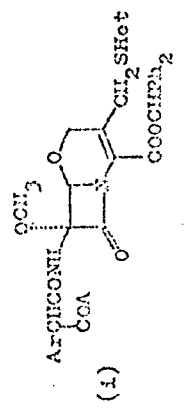
Ej. N°	Acido haloaril malónico (iii)		CH ₂ Cl ₂ (ml)	NEt ₃ (μl)	COCl / COCl (μl)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Amina(ii)		 (μl)	CH ₂ Cl ₂ (ml)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Producto (i)		
	Ar	COA (mg)						Het	(mg)					Nº	(mg)	%
16		BH 202	5	56	34	0	60	Tdz	100	45	5	-40	20	15	105	-
17	"	" 202	-	56	34	0	60	MeTdz	105	45	5	-30	30	16	145	-
18		PMB 182	52	56	32	0	60	Tdz	100	45	4	0	30	17	145	-
19	"	" 182	-	42	26	0	60	MeTdz	105	33	5	-30	30	18	125	-

Tabla 2 Constantes físicas de los productos (i)



Nº	Compuesto (i)			Estado	IR: ν CHCl ₃ max (cm ⁻¹)	PMN : \int CHCl ₃ ppm	TLC: Rf/SiO ₂ (PhH+EtOAc)
	Ar	COA	Het				
1		BH	Tetr	espuma	1792, 1726	3,43s3H, 3,50s3H, 4,17s2H, 4,45s2H, 4,98s1H, 5,00s.ancholH, 6,87s1H, 6,90s1H, 7,0-8,0m25H.	---
2		"	"	"	1791, 1726	(3,40s+3,43s)3H, 3,57s3H, 4,17s2H, 4,42s2H, 4,93s1H, (5,13s+5,20s)1H, 6,83s1H, 6,87s1H, 7,0-8,0m25H.	---

Tabla 2 -continuación (1)-

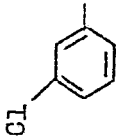

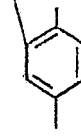
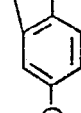
Nº	Compuesto (i)			Estado	IR: \rightarrow CHCl ₃ max (cm ⁻¹)	RMN : δ CDCl ₃ ppm (los valores Hz muestraran constantes de acoplamiento)	TLC: RF/SiO ₂ (PhH+EtOAc)
	Ar	COA	Het				
3		BH	Tetr	Espuma	1790, 1725 1700sh.	3,40s3H, 3,67s3H, 4,18s2H, 4,45s2H, 4,72slH, 5,00divisiónlH, 6,87slH, 6,90slH, 7,0-7,6m24H.	0,5 (2:1)
4		"	"	polvo	1790, 1730	3,38s3H, 3,63s3H, 4,17s2H, 4,43s2H, 4,73slH, 4,97slH, 6,87slH, 6,90slH, 7,0-7,6m24H.	0,16 (5:1)
5		"	"	espuma	—	3,47s3H, (3,67s+3,70s)3H, 4,13s.ancho2H, 4,40s.ancho2H, 4,87slH, 4,98slH, 6,23-7,73m.	—
5'		"	"	"	1790, 1720, 1625, 1510, 1500.	3,47s3H, 3,75s3H, 3,78s3H, 4,23s.ancho2H, 4,50s.ancho2H, 4,93s.ancho1H, 4,97s2H, 5,00slH, 6,87slH, 6,90slH, 6,6-7,0m4H, 7,15-7,7m24H.	0,49 (2:1)

Tabla 2 - continuación (2) -

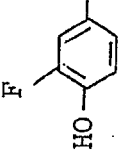
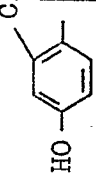
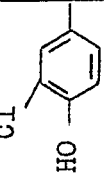
Nº	Compuesto (i)			Estado	IR: ν max (cm^{-1})	RMN : \int CDCl_3 ppm	(los valores Hz mues- tran constantes de acoplamiento)	TLC: Rf/SiO ₂ (PhH+EtOAc)
	Ar	COA	Het					
6		BH	Tetr	espuma	1790, 1730, 1720.	3,45s3H, (3,70s+3,73s)3H, 4,17s.ancho2H, 4,43s.ancho2H, 4,63s1H, 5,00s1H, 6,87s1H, 6,90s1H, 6,6-8,1m24H.	0,48 (1:1)	
7		"	"	"	1790, 1725	3,35s3H, (3,68s+3,70s)3H, 3,98s.ancho2H, 4,46s.ancho2H, 4,98s1H, (5,05s+5,10s)1H, 6,4-7,6m.	0,46 (1:1)	
8		"	"	"	1790, 1725.	3,47s3H, (3,76s+3,78s)3H, 4,23s.ancho2H, 4,50s.ancho2H, 4,64s1H, (5,02s+5,04s)1H, 6,7-7,6m.	0,52 (1:1)	

Tabla 2 -continuación (3)-

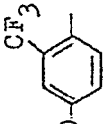
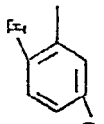
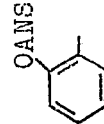
Nº	Compuesto (i)			Estado	IR: ν (cm^{-1})	RMN : δ ppm CHCl_3 (los valores Hz son constantes de aco- plamiento)	TLC: Rf/SiO ₂ (pH+EtOAc)
	Ar	COA	Het				
9		BH	Tetr	espuma	1792, 1725br.	3,52s3H, 3,77s3H, 4,17s.ancho2H, 4,50s.ancho2H, 5,03s1H, 5,07s1H, 6,87s1H, 6,93s1H, 7,0-7,83m24H.	0,45 (1:1)
10		"	"	polvo	3570, 1790, 1725..	3,47s3H, 3,78s3H, 4,22s2H, 4,48s2H, 5,001H, 5,03s1H, 6,8-7,7m25H. ($\text{CDCl}_3 + \text{CH}_3\text{OD}$)	0,20 (2:1)
11		"	"	espuma	—	(3,32s+3,38s)3H, 3,65s6H, 4,17s.ancho2H, 4,42s.ancho2H, 4,73s.ancho2H, 4,97m2H, .6,3-7,9m.	—

Tabla 2 -continuación (4)-

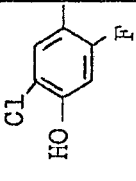
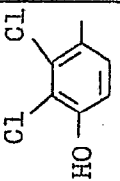
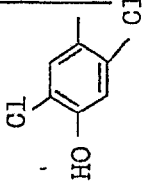
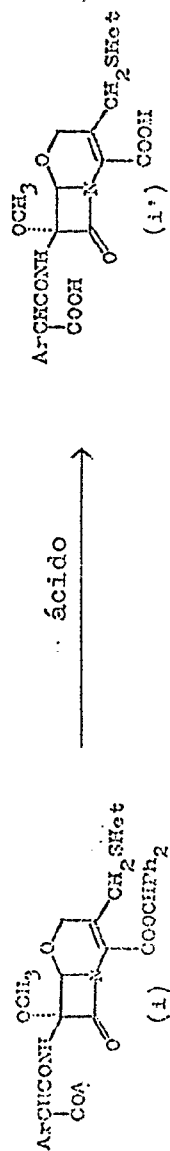
Compuesto (i)		Estado	IR: \checkmark max (cm^{-1})	RMN : \int CDCl_3 ppm	TLC: Rf/SiO ₂ (pH+EtOAc)
Nº	Ar COA Het				
12	 HO Cl F	polvo	1790, 1725.	(3,45s+3,47s)3H, 3,69s3H, 4,19s.ancho2H, 4,49s.ancho2H, 4,89s.ancho1H, (5,00s+5,0s)1H, 6,59d(10,5Hz)1H, 6,83slH, 6,90slH, 7,0-7,7m2lH.	0,51 (1:1)
13	 HO Cl Cl	" (p.de f. 118°C)	1791, 1725.	3,53s3H, 3,77s3H, 4,20s2H, 4,50s2H, 5,00slH, (5,07s+5,12s)1H, 6,86slH, 6,88slH, 6,97-8,0m23H.	0,48 (1:1)
14	 HO Cl Cl	espuma	1785, 1720.	(3,52s+3,56s)3H, (3,72+3,73s)3H, 4,27s2H, 4,59s.ancho2H, 5,10s2H, 6,90slH, 6,93slH, 6,98slH.	0,35 (2:1)

Tabla 2 -continuación (5)-

Nº	Compuesto (i)			Estado	IR: \int CHCl ₃ max (cm ⁻¹)	RMN : δ CDCl ₃ ppm (Valor Hz es la constante de acoplamiento)	TLC:Rf/SiO ₂ (PhH+EtOAc)
	Ar	COA	Het				
15		BH	Tdz	espuma	1790, 1728, 1613, 1497, 1252.	3,46s.ancho3H, 3,77s3H, (4,39+4,56)ABq(8Hz)2H, 4,50s2H, 4,82s2H, 4,98division1H, 5,02s1H, 6,78-7,75m31H.	—
16	"	"	MeTdz	"	3420, 1787, 1723, 1610, 1495, 1248.	2,53s3H, 3,47s.ancho3H, 3,72s3H, 4,2-4,58m4H, 4,82s2H, 5,02s1H, 5,06s1H, 6,93s2H, 6,78-7,93m28H.	—
17		PMB	Tdz	"	3400, 1790, 1725, 1625, 1615.	3,43s3H, 3,73s6H, (4,20+4,53)ABq2H, 4,47s2H, 4,83s1H, 4,87s2H, 4,97s1H, 5,07s2H, 6,43-7,67m21H, 8,83s1H.	—
18	"	"	MeTdz	"	3410, 1781, 1720, 1245	2,60s3H, 3,48s3H, 3,73s3H, 3,77s3H, (4,25-4,60)m4H, 4,87s1H, 4,93s2H, 5,02s1H, 5,13s2H, (6,53-7,65)m23H.	—

Tabla 3 Condiciones de desprotección



Ej. N°	Compuesto (i)			CH ₂ Cl ₂ (ml)	CH ₂ OPh (μl)	ácido (mg)	Disolvente (ml)	Temp Tien po (°C) (min)	Producto (i')			
	Ar	COA	Het						N°	(mg)	%	
1		BH	Tetr	2,5	110	AlCl ₃ (113)	CH ₃ NO ₂ (1,4)	0	20	19	63	71
2		"	"	2,5	120	" (124)	"	0	20	20	78	77

Tabla 3 -continuación (1)-

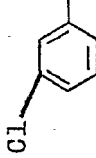
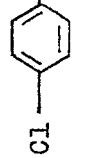
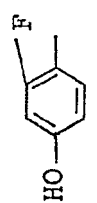
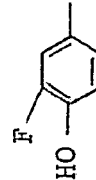
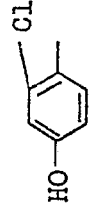
Ej. No	Compuesto (i)				CH ₂ Cl ₂ (ml)	CH ₂ OPh (μl)	ácido (mg)	Disolvente (ml)	Temp (°C)	Tiem po (min)	Producto (i)		
	Ar	COA	Het	(mg)							No	(mg)	%
3		BH	Tetr	155	3	300	CF ₃ COOH (300)	—	0	50	21	87	90
4		"	"	173	3	300	"	—	0	70	22	63	59
5		"	"	180	0	400	"	—	0	30	23	111	100
6		"	"	75	1,5	300	"	—	0	40	24	33	—
7		"	"	108	2	400	"	—	0	35	25	64	96

Tabla 3 -continuación (2)-

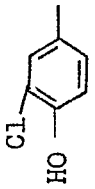
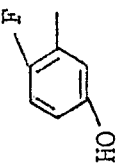
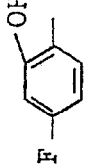
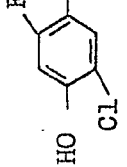
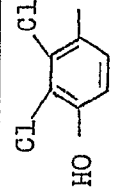
Ej. N°	Compuesto (i)				CH ₂ Cl ₂ (ml)	CH ₃ OPh (μl)	ácido (ml)	Disolvente (ml)	Temp (°C)	Tiempo (min)	Producto (i')		
	Ar	COA	Het	(mg)							N°	(mg)	%
8		BH	Tetr	102	2	400	CF ₃ COOH(400)	—	0	40	26	47	74
9		"	"	192	3	300	" (300)	—	0	35	28	107	90
10		"	"	228	5	350	" (400)	—	0	40	29	110	89
11		"	"	88	2	400	" (400)	—	0	40	30	55	99
12		"	"	115	2	400	" (400)	—	0	30	31	57	78

Tabla 3 -continuación (3)-

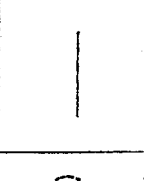
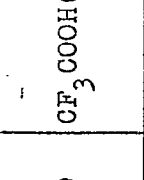
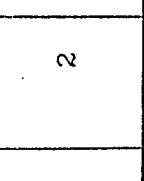
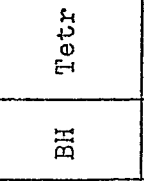
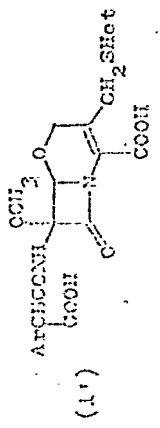
Ej. N°	Compuesto (i)			CH ₂ Cl ₂ (ml)	CH ₃ OPh (μl)	ácido (mg)	Disolvente (ml)	Temp (°C)	Tiempo (min)	Producto (i')		
	Ar	COA	Het							Het (mg)	Nº	(mg)
13		BH	Tetr	2	300	CF ₃ COOH(300)	—	0	20	32	46	80
14		"	"	2	400	" (400)	—	0	30	27	62	100
15		"	"	10 (g)	20 (ml)	" (20ml)	—	-5	30	23	5,44 (g)	100
16		"	Tdz	105	300	" (300)	—	0	30	33	35	—

Tabla 4 Constantes físicas de los productos (i')



Nº	Compuesto (i')		Estado	IR: ν CHCl_3 max (cm^{-1})	RMN d CDCl_3 ppm	TLC: Rf/SiO ₂ (EtOAc+HOAc +H ₂ O)
	Ar	Het				
19		Tetr	polvo (p.de f. 44°C)	3350, 1785, 1720 1635.	_____	0,5 (5:1:1)
20		"	polvo (p.de f. 127°C)	3250, 1789, 1724.	_____	0,6 (5:1:1)
21		"	polvo	1785, 1720, 1630.	_____	0,26 (8:1:1)

Tabla 4 -continuación (1) -

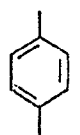
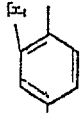
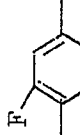
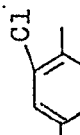
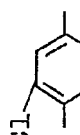
Nº	Compuesto (i')		Estado	IR: γ CHCl ₃ max (cm ⁻¹)	RMN : δ CDCl ₃ ppm	(los valores Hz indican las constantes de acoplamiento)	TLC: Rf/SiO ₂ (EtOAc+HOAc +H ₂ O)
	Ar	Het					
22		Tetr	polvo	1785, 1720, 1635.	_____	_____	0,2 (8:1:1)
23		"	"	3300, 1780, 1725 1625, 1600, 1513.	(3,47s+3,53s)3H, 3,93s3H, 4,27s.ancho2H, 4,53s.ancho2H, 5,05s1H, 6,33-7,53m3H. (CDCl ₃ +CD ₃ OD)	_____	0,36 (5:1:1)
24		"	"	1780, 1720, 1630, 1518.	_____	_____	0,2 (5:1:1)
25		"	"	1781, 1717.	_____	_____	0,27 (5:1:1)
26		"	"	1781, 1717.	_____	_____	0,28 (8:1:1)

Tabla 4 -continuación (2)-

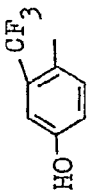
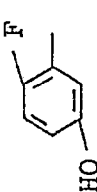
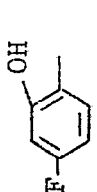
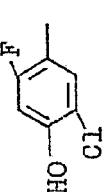
Nº	Compuesto (i')		Estado	IR: ν_{max} (cm^{-1})	PMN: δ ppm CDCl_3	(los valores Hz indican constantes de acoplamiento)	TLC: Rf/SiO ₂ (EtOAc+HOAc +H ₂ O)
	Ar	Het					
27		Tetr	polvo	3400, 1785, 1723 ancho.	_____	_____	0,56(5:1:1)
28		"	"	_____	_____	_____	0,19(8:1:1)
29		"	"	3360, 1780; 1720, 1610, 1515.	_____	_____	0,38(8:1:1)
30		"	"	1782, 1721.	_____	_____	0,29(8:1:1)

Tabla 4 -continuación (3)-

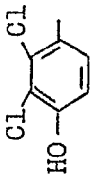
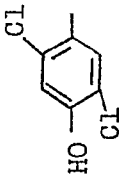
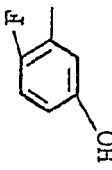
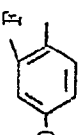
Nº	Compuesto (i')		Estado	IR: ν CHCl ₃ max (cm ⁻¹)	RMN δ ppm	GDCl ₃ (los valores Hz indican constantas de acopla- miento)	TLC:Rf/SiO ₂ (EtOAc+HOAc +H ₂ O)
	Ar	Het					
31		Tetr	polvo (p.de f. 133°C)	3310, 1788, 1729, 1635.			0,5 (5:1:1)
32		"	polvo	1781, 1719.			0,33 (8:1:1)
33		Tdz	polvo	1775, 1700, 1497			0,5 (5:1:1)
34	"	MeTdz	"	1780, 1704, 1498.			0,46 (5:1:1)

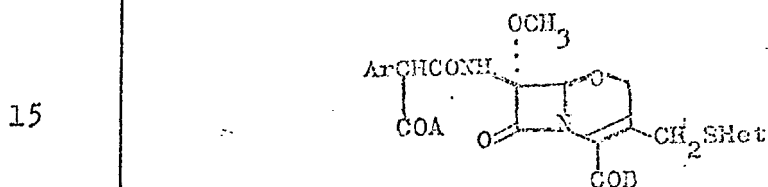
Tabla 4 -continuación (4)-

Nº	Compuesto (i')		Estado	IR: ν CHCl ₃ max (cm ⁻¹)	RMN: δ CDCl ₃ ppm	(los valores Hz indican constantes de acopla- miento)	TLC: Rf/SiO ₂ (EtOAc+AcOH +H ₂ O)
	Ar	Het					
35		Tdz	polvo	1780, 1720, 1630, 1600	_____	_____	0,58(5:1:1)
36	"	MeTdz	"	1781, 1708, 1503.	_____	_____	0,46(5:1:1)

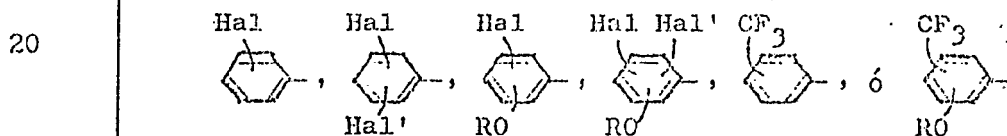
- REIVINDICACIONES -

5 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento para preparar ácido 7beta-haloarilmalonamido-7alfa-metoxi-3-tiometil heterocíclico-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico o su derivado, representado por la fórmula siguiente:

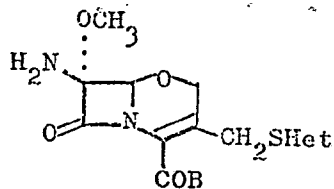


donde Ar es



25 (donde Hal y Hal' son individualmente halógeno, y RO es hidroxilo o hidroxilo protegido); COA y COB son individualmente carboxilo o carboxilo protegido, y Het es 1-alcoholo inferior-5-tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, ó 5-alcoholo inferior-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, que comprende acilar un ácido 7beta-amino-7alfa-metoxi-3-tiometil heterocíclico-1-destia-1-oxa-3-cefem-4-carboxílico, o sus derivados en amino o carboxilo, representados por la fórmula siguiente

30



(donde COB y Het son como se han definido antes) con un agente acilante, para introducir el radical acilo de un ácido haloarilmalónico de fórmula



(donde Ar y COA son como se han definido antes).

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el agente acilante se elige de entre el grupo que comprende halogenuros de ácidos y anhídridos de -- ácidos, a utilizar en un disolvente orgánico, en presencia de una base, por ejemplo piridina o trietilamina (en general, alcoholamina o base aromática).

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la temperatura de reacción se encuentra dentro de la gama de -20°C a 100°C .

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el tiempo de reacción oscila de ordinario - entre 0,25 y 5 horas.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el producto final puede aislarse de una manera usual.

6ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDO

1 7B-HALOARILMALONAMIDO-7α -METOXI-3-TIOMETIL HETEROCICLICO-
-1-DESTIA-1-OXA-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

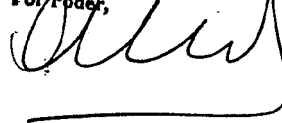
Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 16 DE 1979

P.A.

10 **Alberto de Elzaburu**
Por Poder,



15

20

25

30

14019

JMS (MLF)