



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 147754

(51) Int. Cl.³ C 07 D 501/24

(21) Patentsøknad nr. 743205

(22) Inngitt 06.09.74

(24) Løpedag 06.09.74

(41) Alment tilgjengelig fra 11.03.75

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 28.02.83

(30) Prioritet begjært 08.09.73, 06.06.74, Forbundsrepublikken
Tyskland, P 2345402, P 2427224.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av
terapeutisk virksomme cefemderivater.

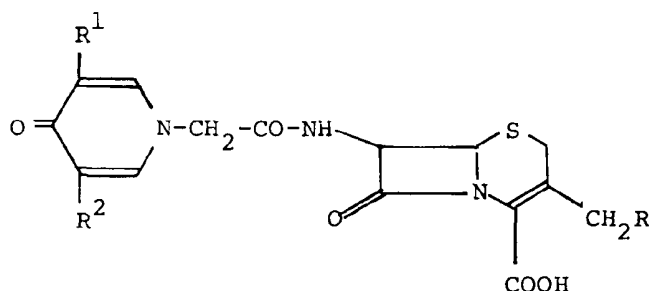
(71)(73) Søker/Patenthaver MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER
HAFTUNG,
Frankfurter Strasse 250,
Darmstadt,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner ROLF GERICKE, Darmstadt,
WERNER ROGALSKI, Darmstadt,
ROLF BERGMANN, Darmstadt,
WALTER HAMEISTER, Berlin,
HELMUT WAHLIG, Darmstadt,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S,
Oslo.

(56) Anførte publikasjoner USA (US) patent nr. 3516997, 3757013.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk virksomme cefemderivater med den generelle formel:



hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, methyl, fluor, klor, brom, jod, nitro og/eller amino, R er acetyloxy eller -S-Het, hvor Het er 3-methyl-1,2,4-thiadiazolyl-5, 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2, tetrazolyl-5, 1-methyl-tetrazolyl-5, 1,2,3-triazolyl-4 eller 4-methyl-oxazolyl-2, såvel som deres fysiologisk ubetenkelige salter.

Målet ved foreliggende oppfinnelse var å fremskaffe nye forbindelser som kunne anvendes til fremstilling av legemidler. Oppgaven ble løst ved fremskaffelsen av forbindelsene med formel 1.

Det har vist seg at disse forbindelsene har en utmerket antibakteriell virkning mot gramnegative og grampositive bakterier. I sammenligning med kjente halvsyntetisk utvundne cefalosporiner viser de tydelig forskjeller med hensyn til ømfintligheten av de enkelte bakterier. I tallrike tilfeller overtreffes kjente cefalosporiner betraktelig av de nye produkter, slik at de ved bekjempelse av bestemte bakterieinfeksjoner har avgjorte terapeutiske fordeler. Således er den minimale hemningskonsentrasjon for 3-(1-methyltetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre og 3-(1-methyltetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre, hhv. kaliumsaltene av disse syrer, for en rekke sykdomsfremkallere, herunder *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella krusei* og

Klebsiella pneumoniae bare 1/2 til 1/8 av den for cefalothin og cefalexin. In vivo viser disse forbindelser såvel som 7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre sammenlignet med cefalothin på mus en 1 til 20 ganger høyere aktivitet (målt som DC 50) overfor Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, Salmonella newport, Klebsiella pneumoniae og Escherichia coli. Videre ble etter parenteral administrasjon av disse forbindelser til hunder serumkonsentrasjonen bestemt, som var sammenlignbar med den som ble bestemt for cefalothin. I urinen ble i løpet av 24 timer 80 - 100% av det administrerte virkestoff påvist.

Noen 7-(N-heterocyclisk-acetamido)-cefalosporiner og -cefemderivater er kjent f.eks. fra U.S. patenter 3 516 997 og 3 757 013. Spesielt oppviser 7-(1H-tetrazol-1-yl)-acetamido-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio)-methyl-cef-3-em-4-carboxylsyre (cefazolin) omtalt i U.S. patent 3 516 997, sterk antibakteriell aktivitet. Foreliggende fremgangsmåteforbindelser oppviser imidlertid de samme antibakterielle aktiviteter i doser som er inntil fem ganger (mot Staphylococcus aureus in vitro), ti ganger (mot Proteus mirabilis eller Klebsiella pneumoniae in vitro), syv ganger (mot Escherichia coli eller Streptococcus pyogenes in vivo, på mus) eller tre ganger (mot Klebsiella pneumoniae in vivo, på mus), lavere enn den som trenges for cefazolin. Dessuten oppviser de god antibakteriell aktivitet in vitro mot visse stammer (f.eks. av Proteus vulgaris) som er resistente overfor cefazolin.

7-aminopyridiniumacetylamino-cefalosporansyrene omtalt i US patent 3757013 er strukturelt forskjellige fra foreliggende nye 7-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefemderivater som ikke inneholder et basisk substituert kvartært ammoniumkation, men et pyridonradikal som ikke har noen basisk karakter, men den for et vinylogt syreamid. Dessuten oppviser foreliggende fremgangsmåteforbindelser sterkere antibakterielle virkninger; særlig mot Klebsiella pneumoniae oppviser de samme aktivitet i doser på ca. 1/60 til 1/250 av dem som trenges med 7-(p-aminopyridinium-acetylamino)-cefalosporanat (se Eksempel 1 i US Patent 3757013).

Forbindelsene kan følgelig anvendes som legemiddel særlig til bekjempelse av bakterielle infeksjoner.

Spesielt foretrukket er forbindelser hvor 1-pyridylgruppen foruten å være usubstituert er:

3,5-diklor-, 3,5-dibrom-, videre 3,5-difluor-, 3,5-dijod-, 3,5-dinitro-, 3,5-diamino-, 3-klor-, 3-brom-, 3-nitro-, 3-amino-, 3-klor-5-nitro-, 3-brom-5-nitro-, 3-klor-5-amino- eller 3-brom-5-amino-substituert.

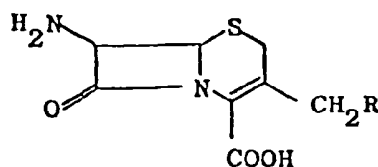
Videre kan pyridylgruppen eksempelvis være 3-fluor-, 3-jod- eller 3-methyl-substituert.

Blant de heterocycliske grupper Het er 1-methyltetrazolyl-5-gruppen og 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-gruppen foretrukket.

Som lett avspaltbare estere av forbindelsene med formel I kan i første rekke nevnes t-butylestere, videre f.eks. trimethylsilyl-, benzyl-, benzhydryl-, triklorethyl-, benzoylmethyl-, p-methoxybenzyl- eller methoxymethylestere, og videre pivaloyloxymethylestere.

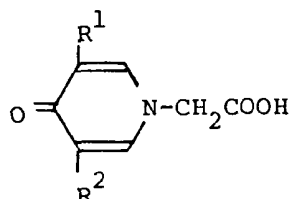
Gjenstand for oppfinnelsen er en analogifremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene med formel 1 såvel som deres fysiologisk ubetenkelige salter, som kjennetegnes ved at:

- a) en 3-CH₂R-7-amino-3-cefem-4-carboxylsyre med den generelle formel:



2

hvor R er som ovenfor angitt, eller et salt eller en lett spaltbar ester derav, omsettes med en pyridoneddiksyre med den generelle formel:



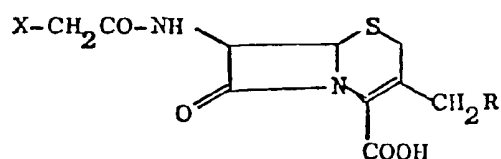
3

147754

4

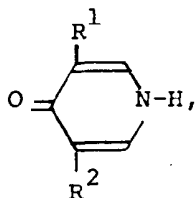
hvor R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, idet aminogrupper eventuelt er beskyttet, eller et reaktivt derivat derav, eller

b) en 3- CH_2R -7-(X-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre med den generelle formel:



4

hvor R er som ovenfor angitt, og X er klor, brom eller en reaktiv, forestret hydroxygruppe, eller et salt eller en lett spaltbar ester derav, omsettes med et pyridon med den generelle formel:



5

hvor R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, eller et reaktivt derivat derav, og at man i det erholdte produkt avspalter eventuelle beskyttelsesgrupper og/eller reduserer en nitrogruppe ved behandling med et reduksjonsmiddel til en aminogruppe, og/eller overfører en acetoxygruppe ved behandling med en thiol med formelen Het-SH eller et tilsvarende mercaptid til gruppen $-\text{S-Het}$, og/eller setter i frihet syren fra et erholdt salt eller en ester og/eller overfører en erholdt syre eller basisk forbindelse med formel 1 til et fysiologisk ubetenkelig salt ved behandling med en base eller syre.

Alle disse omsetninger forløper etter metoder som er kjent i cefalosporinkjemien og er utførlig beskrevet i litteraturen.

Utgangsstoffene for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er enten kjente, eller de kan fremstilles ved i og for seg kjente metoder analogt med kjente forbindelser. Eksempelvis kan syrene 2 ($R = -S-Het$) fåes fra 7-aminocefalosporansyre (7-ACS; 2; $R = -OCOCH_3$) ved omsetning med de kjente heterocycliske thiolier med formelen $Het-SH$, eller de tilsvarende metallmercaptider, f.eks. ved omsetning av det tilsvarende alkalimetallsalt i varm vandig aceton. Pyridoneddiksyrene 3 kan fåes fra pyridonene 5 ved omsetning med kloreddiksyre eller bromeddiksyre. Syrene 4 kan fåes ved i og for seg kjente metoder, f.eks. fra syrene 2 ved omsetning med en substituert eddiksyre med formelen $X-CH_2COOH$ eller et funksjonelt derivat av en slik syre, f.eks. kloracetylklorid eller bromacetylbromid. Resten X er fortrinnsvis brom, men kan også være klor eller en reaktiv, forestret hydroxygruppe, særlig alkylsulfonyloxy med 1 - 6 carbonatomer eller arylsulfonyloxy med 6 - 10 carbonatomer, som p-toluensulfonyloxy. De substituerte pyridoner 5 fremstilles som regel ved substitusjon av 4-pyridon.

De lett spaltbare estere av syrene med formel 2 og 4 er f.eks. t-butylesterne, trimethylsilylesterne (som f.eks. dannes in situ fra syren med formel 2 hhv. 4 og N-trimethylsilyl-acetamid) og de andre ovenfor nevnte estere. Videre er saltene, særlig de nøytrale salter av disse syrer, egnet. Spesielt egnet er alkalimetall- (f.eks. natrium-, kalium-), jordalkalimetall- (f.eks. magnesium-, calcium-) og ammoniumsaltene. Under de sistnevnte er salter avledet av aminer, særlig av tertiære aminer, f.eks. triethylamin, triethanolamin, pyridin, kollidon, fore-

trukket. Disse salter kan anvendes som sådanne i reaksjonen. Man kan også danne dem in situ fra syrene med formel 2 hhv. 4, og en base, f.eks. natriumbicarbonat, dinatriumhydrogenfosfat eller triethylamin.

Som reaktive derivater av syrene med formel 3 er særlig halogenidene, fortrinnsvis kloridene og bromidene, videre anhydridene og blandede anhydrider såvel som azider og aktiverte estere, f.eks. dem med p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, p-nitrofenylmercaptan, methylencyanhydrin eller N-hydroxysuccinimid, egnet. Som blandede anhydrider av syrene med formel 3 er f.eks. på den ene side de med lavere alkansyrer, særlig eddiksyre og substituerte eddiksyre, som f.eks. trikloreddiksyre, pivalinsyre eller cyaneddiksyre og på den annen side anhydrider med carbonsyrehalvestere, som f.eks. kan fåes ved omsetning av syrene med formel 3 med klormaursyre-benzylester, -p-nitrobenzylester, -isobutylester, -ethylester eller -allylester, egnet.

Reaktive derivater av pyridonene med formel 5 er fortrinnsvis deres salter, f.eks. natrium- og kaliumsaltene. Disse kan fåes fra forbindelsene med formel 5, f.eks. med metallisk natrium eller kalium i høytkokende inerte oppløsningsmidler som toluen, eller koldt med natriumhydrid. Generelt skjer omsetningen av cefemderivatene med formel 2, hhv. 4 med pyridonderivatene med formel 3, hhv. 5 (resp. med deres reaktive derivater) i nærvær av et inert oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel egner seg særlig klorerte hydrocarboner, f.eks. metylenklorid, kloroform; ethere som diethylether, tetrahydrofuran, dioxan; ketoner som aceton, butanon; amider som dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid, hexamethylfosforsyretriamid; sulfoxyder som dimethylsulfoxyd (DMSO); vann; videre organiske eller vandige uorganiske baser. Der kan også anvendes blandinger av de nevnte oppløsningsmidler. Når et salt av en forbindelse med formel 1 skal fremstilles, er særlig et overskudd av basen som anvendes til dannelse av saltet, egnet som oppløsningsmiddel, f.eks. triethylamin eller vandig natronlut.

Omsetningen av en forbindelse med formel 2 med en forbindelse med formel 3, hhv. en forbindelse med formel 4 med en forbindelse

med formel 5 skjer i regelen ved temperaturer mellom -70° og $+80^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis mellom -40° og $+30^{\circ}\text{C}$, særlig mellom 0° og værelsetemperatur. Reaksjonstiden er avhengig av typen av det valgte utgangsmateriale og reaksjonstemperaturen, og den ligger vanligvis mellom 5 minutter og 72 timer.

Spesielt er det særlig hensiktsmessig å omsette en ester, fortrinnsvis en t-butylester av en syre med formel 2 med den frie pyridoneddiksyre med formel 3, idet man fortrinnsvis tilsetter et vannbindende middel. Som slike kommer f.eks. carbodiimid, særlig dicyclohexylcarbodiimid (DCC) i betraktning. Således lar man f.eks. 7-ACS-t-butylester, syren med formel 3 og DCC i tilnærmet ekvimolare mengder og under avkjøling reagere i et inert oppløsningsmiddel, særlig i metylenklorid, DMF, DMSO eller også oppløsningsmiddelblandinger.

Omsetning av forbindelser med formel 2 med reaktive derivater av syrene med formel 3 såvel som omsetning av forbindelser med formel 4 og forbindelser med formel 5 foretaes fortrinnsvis i alkalisk miljø. Enten anvender man pyridonet med formel 5 i form av et salt, f.eks. et alkalimetallsalt, eller man tilsetter reaksjonsblandingen en base, særlig natriumbicarbonat, kaliumbicarbonat, natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydroxyd, kaliumhydroxyd, pyridin eller en base som er mindre nucleofil, f.eks. et tertiært amin som triethylamin, N-methylmorpholin, ethyldiisopropylamin eller kalium-t-butylat.

Cefemderivatene med formel 1 kan dessuten fåes ved at man i et erholdt produkt avspalter eventuelle beskyttelsesgrupper og/eller reduserer en nitrogruppe ved behandling med et reduksjonsmiddel til en aminogruppe, og/eller overfører en acetoxgruppe ved behandling med en thiol med formelen Het-SH eller et tilsvarende mercaptid til gruppen $-\text{S-Het}$, og/eller setter i frihet syren fra et erholdt salt eller en ester og/eller overfører en erholdt syre eller basisk forbindelse med formel 1 til

et fysiologisk ubetenkelig salt ved behandling med en base eller en syre.

En nitrogruppe på pyridonringen kan reduseres til en aminogruppe. Prinsipielt kan til dette alle i og for seg kjente metoder for reduksjon av nitrogrupper anvendes, såfremt de ikke fremkaller uønskede forandringer i molekylet. Særlig egnet er den katalytiske hydrering, som f.eks. kan utføres med edelmetallkatalysatorer som palladium ved værelsetemperatur og normaltrykk.

Videre er det mulig å overføre en erholdt cefalosporansyre med formel 1 ($R = -\text{OCOCH}_3$) til den tilsvarende thioether med formel 1 ($R = -\text{SHet}$) ved omsetning med et mercaptan med formelen Het-SH . Hensiktsmessig omsetter man et salt av cefalosporansyren med et salt av thiolen i vandig aceton ved temperaturer mellom 20° og 100°C og ved en pH mellom 4 og 8. Som salter er særlig alkalimetallsaltene og fortrinnsvis natriumsaltene, egnet.

Man kan frigjøre syren med formel 1 fra et erholdt salt eller en ester, f.eks. ved solvolyse, særlig ved sur hydrolyse. De ved syntesen særlig fordelaktig erholdte t-butylestere spaltes f.eks. med trifluoreddiksyre ved temperaturer mellom 0° og 40°C .

De nye cefemderivater er faste krystallinske eller amorfe produkter. De danner faste, ofte krystallinske alkalimetall-, ammonium- og jordalkalimetallsalter såvel som salter med organiske baser som diethylamin, triethylamin, diethanolamin, N-ethyl-diethanolamin, pyrrolidin, piperidin, N-ethylpiperidin, 1-(2-hydroxyethyl)-piperidin, morfolin, procain, benzylamin, dibenzylamin, 1-fenyl-2-propylamin og andre aminer, som dem som vanligvis finner anvendelse ved fremstilling av cefalosporinsalter.

Av alkalimetallsaltene er særlig natrium- og kaliumsaltene av betydning. De kan fremstilles ved at en oppløsning av en syre med formel 1 i et organisk oppløsningsmiddel tilsettes en oppløsning av natrium- eller kaliumsaltet av en fettsyre, f.eks. diethyleddiksyre eller 2-ethylcapronsyre, i et oppløsningsmiddel som f.eks. aceton eller n-butanol, eller en oppløsningsmiddelblanding. De der- ved eller ved tilsetning av ether utfelte kaliumsalter kan frafiltreres.

Basiske forbindelser med formel 1 kan med syrer på vanlig vis overføres til de tilsvarende syreaddisjonssalter, f.eks. til hydrokloridet eller citratet.

Da forbindelsene med formel 1 ikke har noe skarpt smeltepunkt, karakteriseres de fortrinnsvis ved andre fysikalske kjennetegn, særlig fordelaktig ved sitt infrarøde spektrum. De viser i det infrarøde spektrum det ved $1760 - 1800 \text{ cm}^{-1}$ liggende absorpsjonsbånd for β -lactamringen. De kan videre karakteriseres ved sine kjerneresonansspektra og ved tynnskiktskromatogram. Til dette kan hensiktsmessig "Merck DC-Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄" anvendes (flytemiddel f.eks. dioxan/vann 85:15).

De nye forbindelser kan anvendes i blanding med faste, flytende og/eller halvflytende legemiddelbærere som legemidler i menneske- eller veterinærmedisinen. Som bærerstoffer kommer slike organiske eller uorganiske stoffer på tale som er egnet for enteral, f.eks. oral, men fortrinnsvis for parenteral eller lokal applikasjon, og som ikke reagerer med de nye forbindelser, som vann, planteoljer, benzylalkoholer, polyethylenglycoler, gelatin, lactose, stivelse, magnesiumstearat, talcum, vaselin, cholesterol. For enteral anvendelse er f.eks. tabletter, kapsler, dragéer, siruper, safter og stikkpiller egnet. Til parenteral administrasjon tjener særlig oppløsninger, fortrinnsvis olje- eller vannoppløsninger, såvel som suspensjoner, emulsjoner eller implantater på tale, for lokal anvendelse kommer salver, kremer eller pudder på tale. Disse preparater kan steriliseres eller tilsettes hjelpestoffer, emulgatorer, salter for å påvirke det osmotiske trykk, puffere og farvestoffer. De kan også inneholde andre virkestoffer.

Forbindelsene gies fortrinnsvis i doser mellom 1 og 5000 mg, særlig mellom 200 og 2000 mg pr. doseenheter. Parenteral (f.eks. intravenøs eller intramuskulær) administrasjon foretrekkes.

IR-spektrene er opptatt i KBr. DMF = dimethylformamid, 7-ACS = 7-aminocefalosporansyre, DCC = dicyclohexylcarbodiimid.

Eksempel 1

a) En oppløsning av 12,5 g 7-ACS-t-butylester og 8,9 g DCC i 100 ml metylenklorid/DMF 1:1 avkjøles til 0°C . Man tilsetter 12,8 g 3,5-dibrom-4-pyridon-1-eddiksyre, fjerner etter 5 minutter isbadet og omrører i ytterligere 30 minutter ved 25°C . Det dannede

147754

10

urea frafiltreres, og filtratet filtreres over kiselgel (elueringsmiddel: ethylacetat/1% methanol). Elueringsmidlet fordampes, og den erholdte 7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre-t-butylester krystalliseres fra ether.

b) 22 g av t-butylesteren oppløses i 30 ml trifluoreddiksyre. Etter 30 minutter inndampes, og den erholdte 7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre krystalliseres fra ether.

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

Analogt får man fra 7-ACS med

3,5-diklor-4-pyridon-1-eddiksyre

3,5-dijod-4-pyridon-1-eddiksyre

3,5-dinitro-4-pyridon-1-eddiksyre

over den tilsvarende t-butylester:

7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-
cefalosporansyre

IR: 1760, 1730, 1700, 1670, 1600, 1390, 1220 cm^{-1} ;

7-(3,5-dijod-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-
cefalosporansyre,

K-salt, IR: 1770, 1620, 1580, 1290, 1240 cm^{-1} ;

7-(3,5-dinitro-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-
cefalosporansyre

K-salt, IR: 1780, 1730, 1680, 1620, 1520, 1330, 1230 cm^{-1}

c) 6,78 g av den erholdte 7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre oppløses i 60 ml mettet vandig natriumhydrogencarbonatoppløsning ved en pH under 7 og tilsettes 1,2 g 1-methyltetrazol-5-thiol i 20 ml aceton. Reaksjonsoppløsningen omrøres i 2 timer ved 80°C og pH 6,3 under nitrogen. Derpå fjernes acetonet, oppløsningen vaskes med ether, syres til pH 2, den erholdte 3-(1-methyltetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre frafiltreres og tørres.

K-salt, IR: 1765, 1630, 1600, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} .

Analogt får man fra de tilsvarende cefalosporansyrer:

3-(1-methyl-tetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1770, 1690, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;

3-(1-methyl-tetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-dijod-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1660, 1610, 1570, 1390, 1360, 1210 cm^{-1} .

Analogt får man med:

3-methyl-1,2,4-thiadiazol-5-thiol

5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol

tetrazol-5-thiol

1,2,3-triazol-4-thiol

4-methyl-oxazol-2-thiol

fra de tilsvarende cefalosporansyrer:

3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazolyl-5-mercapto-methyl)-7-(3-brom-5-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-Na-salt

IR: 1770, 1700, 1650, 1620, 1530, 1370, 1335, 1300, 1235 cm^{-1} ;

3-(3-methyl-1,2,4-thiadiazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3-klor-5-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-Na-salt

IR: 1765, 1655, 1615, 1365, 1330, 1290, 1230 cm^{-1} ;

3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-mercaptomethyl)-7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre,

IR: 1770, 1690, 1640, 1590, 1380, 1220 cm^{-1} ;

3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-mercaptomethyl)-7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1690, 1620, 1590, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;

3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-mercaptomethyl)-7-(3-brom-5-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-Na-salt,

IR: 1770, 1695, 1650, 1620, 1375, 1330, 1230 cm^{-1} ;

147754

12

3-(5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2-mercaptomethyl)-7-(3-klor-5-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-Na-salt,

IR: 1765, 1660, 1620, 1385, 1330, 1235 cm^{-1} ;

3-(tetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;

3-(tetrazolyl-5-mercaptomethyl)-7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1630, 1590, 1220 cm^{-1} ;

3-(1,2,3-triazolyl-4-mercaptomethyl)-7-(3,5-diklor-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1680, 1630, 1590, 1360, 1220 cm^{-1} ;

3-(1,2,3-triazolyl-4-mercaptomethyl)-7-(3,5-dibrom-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1620, 1590, 1390, 1360, 1220 cm^{-1} ;

3-(1,2,3-triazolyl-4-mercaptomethyl)-7-(3,5-dijod-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre-K-salt,

IR: 1760, 1670, 1620, 1360, 1220 cm^{-1} .

Eksempel 2

a) 297 mg 3-nitro-4-pyridon-1-eddiksyre, 328 mg 7-ACS-t-butylester og 312 mg DCC oppløses i 3 ml dimethylsulfoxyd og omrøres i 7 minutter ved 25°C. Reaksjonsblandingen helles i 100 ml vann, det utfelte bunnfall frasuges, taes opp så langt som mulig i metylenklorid og filtreres over kiselgel. Etter inndampning får man 7-(3-nitro-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre-t-butylester; IR 1790, 1730, 1710, 1660, 1610, 1520, 1380, 1330, 1240, 1160 cm^{-1} . Fri syre, IR: 3300, 1770, 1710, 1680, 1660, 1590, 1560, 1330, 1250, 1230 cm^{-1} .

b) 200 mg av t-butylesteren taes opp i 60 ml methanol og hydreres under tilsetning av 200 mg 5%-ig Pd-kull i 15 minutter ved 25°C og normaltrykk. Katalysatoren frafiltreres, oppløsningen inndampes, og residuet krystalliseres fra ether. Man får 7-(3-amino-1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre-t-butylester. Fri syre, IR: 3350, 1780, 1670, 1540, 1390, 1240, 1080, 1040 cm^{-1} .

Eksempel 3

a) En oppløsning av 95 mg 4-pyridon i 3 ml absolutt DMF tilsettes 24 mg natriumhydrid. Man avkjøler med is, tilsetter 495 mg 7-bromacetamido-cefalosporansyre-t-butylester, lar reaksjonsblandingen anta værelsetemperatur og heller i 60 ml vann. Oppløsningen vaskes med ether og ekstraheres med metylenklorid, ekstraktet tørres. Med ether felles 7-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre-t-butylester, IR: 1780, 1730, 1640, 1560, 1260, 1240, 1160 cm^{-1} .

b) 200 mg av t-butylesteren oppløses i 3 ml trifluoreddiksyre. Etter 1/2 times henstand inndampes, oppløses i litt methanol og felles med ether. Man får 7-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl-acetamido)-cefalosporansyre.

c) 150 mg av syren oppløses i litt methanol, tilsettes methanolisk diethyleddiksyre-kaliumsaltoppløsning og felles med ether. Man får det tilhørende kaliumsalt.

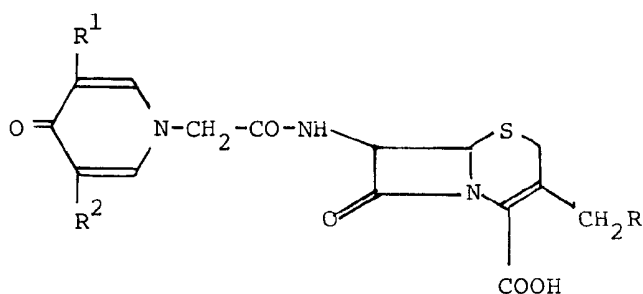
Virkestoffene med formel I kan opparbeides til farmasøytiske preparater ved metoder som er kjent fra litteraturen.

147754

14

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk virksomme forbindelser med den generelle formel:



hvor R^1 og R^2 , som kan være like eller forskjellige, er hydrogen, methyl, fluor, klor, brom, jod, nitro og/eller amino,

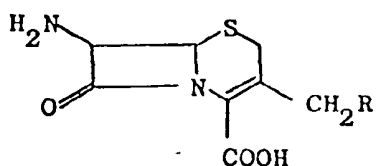
R er acetyloxy eller -S-Het, hvor

Het er 3-methyl-1,2,4-thiadiazolyl-5, 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl-2, tetrazolyl-5, 1-methyl-tetrazolyl-5, 1,2,3-triazolyl-4 eller 4-methyl-oxazolyl-2,

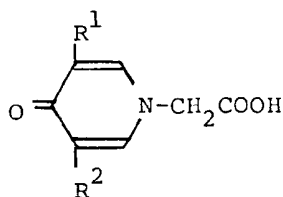
såvel som deres fysiologisk ubetenkelige salter,

karakterisert ved at

a) en 3- CH_2R -7-amino-3-cefem-4-carboxylsyre med den generelle formel:

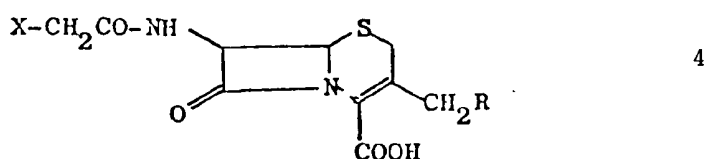


hvor R er som ovenfor angitt, eller et salt eller en lett spaltbar ester derav, omsettes med en pyridonediksyre med den generelle formel:

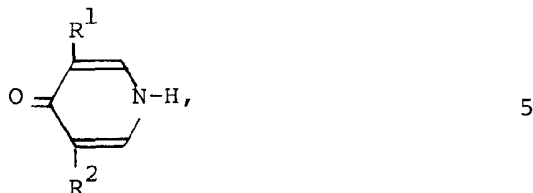


hvor R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, idet aminogrupper eventuelt er beskyttet, eller et reaktivt derivat derav, eller

b) en 3- CH_2R -7-(X-acetamido)-3-cefem-4-carboxylsyre med den generelle formel:



hvor R er som ovenfor angitt, og X er klor, brom eller en reaktiv, forestret hydroxygruppe, eller et salt eller en lett spaltbar ester derav, omsettes med et pyridon med den generelle formel:



hvor R^1 og R^2 er som ovenfor angitt, eller et reaktivt derivat derav, og at man i det erholdte produkt avspalter eventuelle beskyttelsesgrupper og/eller reduserer en nitrogruppe ved behandling med et reduksjonsmiddel til en aminogruppe, og/eller overfører en acetoxygruppe ved behandling med en thiol med formelen Het-SH eller et tilsvarende mercaptid til gruppen $-\text{S-Het}$, og/eller setter i frihet syren fra et erholdt salt eller en ester og/eller overfører en erholdt syre eller basisk forbindelse med formel 1 til et fysiologisk ubetenkelig salt ved behandling med en base eller syre.