

404618



Int. Cl.: C07D

No. 404.618

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DE ACIDO 3-METIL SUSTITUIDO -7-ACILAMIDO-7-METOXI(O HIDROGENO)-2-CEFEM-4-CARBOXILICO.

Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense No 162.703 del 14 Julio 1971 .

TR

POOR  
QUALITY



404618

- 6 JUN



1 con un sustituyente metoxi en la posición 7 en lugar del  
sustituyente hidrógeno de las cefalosporinas conocidas. Las  
5  $\Delta^3$ -cefalosporinas preparadas a partir de estos nuevos pro-  
ductos intermedios son útiles como antibióticos contra los  
microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos.

Las  $\Delta^3$ -cefalosporinas con un sustituyente 7-metoxi  
son eficaces contra las bacterias Gram-negativas, tales co-  
mo Escherichia coli, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis,  
10 Proteus morganii, Salmonella schottmuelleri, Klebsiella  
pneumoniae AD, Klebsiella pneumoniae B, y Paracolobactrum  
arizoniae y contra las bacterias Gram-positivas como  
Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Diploco-  
ccus pneumoniae.

15 La 7-metoxiccefalosporinas también son útiles para  
eliminar los microorganismos susceptibles del equipo far-  
macéutico, dental y médico y como bactericidas en aplicacio-  
nes industriales, por ejemplo en las pinturas al agua y en  
el agua blanca de las fábricas de papel para inhibir el cre-  
cimiento de las bacterias perjudiciales.

20 Un aspecto de esta invención comprende el tratamien-  
to de un éster de ácido 3-carbamoyloximetil (o 3-alcanoil-  
(inferior)oximetil)-7-acilamido-7-metoxi(o hidrógeno)-2-  
cefem-4-carboxílico (II, infra) con un ácido halohídrico,  
por ejemplo ácido bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico y si-  
25 milares. Alternativamente, en lugar del ácido halohídrico

404618



1 se puede emplear otro compuesto con un hidrógeno activo.  
Esta reacción con el compuesto que contiene un hidrógeno  
activo se lleva a cabo en presencia de un catalizador, por  
ejemplo un ácido no nucleofílico o un ácido de Lewis. Los  
5 compuestos con un hidrógeno activo son muy conocidos en la  
técnica y los siguientes ejemplos son simplemente ilustra-  
tivos del tipo de compuestos que puede ser empleado; por  
ejemplo, ácidos inorgánicos como ácido hidrazoico y simila-  
res, ácidos orgánicos, por ejemplo ácidos alcanicos infe-  
10 riores como acético, propiónico, butírico y similares, áci-  
dos arilcarboxílicos como ácido benzoico y similares, áci-  
dos haloacéticos como trifluoracético y similares, monohi-  
droxibencenos o polihidroxibencenos como fenol, resorcinol  
y similares o 3-oxoalcanoatos de alquilo, por ejemplo 3-oxo-  
15 alcanatos inferiores de alquilo inferior tal como 3-oxo-  
butanoato de etilo, 3-oxobutanoato de metilo, 3-oxopentanoa-  
to de etilo y similares.

Para aumentar la reactividad de estos compuestos  
que contienen hidrógeno activo se emplea un catalizador en  
20 la reacción; por ejemplo un ácido no nucleofílico como áci-  
do perclórico, ácido benzosulfónico y similares o un ácido  
de Lewis como trifluoruro de boro, tricloruro de boro, clo-  
ruro de aluminio y similares.

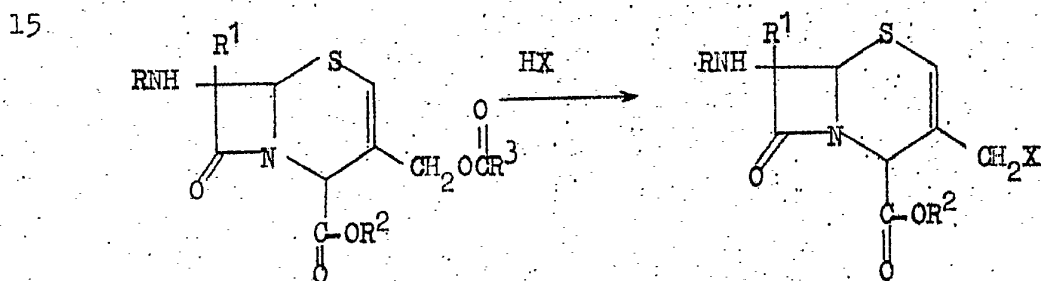
25 La reacción con el ácido halohídrico o con otro com-  
puesto que contenga un hidrógeno activo puede ser llevada

404618

- 6



1 a cabo en cualquier disolvente en el que sean solubles las  
 sustancias reaccionantes e inerte o sustancialmente inerte,  
 tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, cloroformo,  
 tetracloruro de carbono, benceno, hexano, éter dietílico y  
 5 similares. La reacción puede efectuarse a una temperatura  
 comprendida aproximadamente entre  $-70^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ . En general,  
 la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida  
 entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $5^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. Naturalmente, el tiempo de  
 reacción varía con la temperatura a la cual se efectúa la  
 10 reacción y puede oscilar entre unos 5 minutos y hasta 25 ho-  
 ras; sin embargo, a una temperatura comprendida entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  
 $5^{\circ}\text{C}$  aproximadamente, la reacción es completa habitualmente  
 dentro de las 15 horas. La siguiente ecuación ilustra este  
 proceso:



20 donde R es acilo;  $R^1$  es hidrógeno o metoxi;  $R^2$  es un grupo  
 protector;  $R^3$  es amino o metilo y X es halógeno como bromo,  
 cloro, yodo y similares, azido, alcanoil(inferior)oxi tal  
 como acetoxi, propioniloxi, butiriloxi y similares, aroil-  
 25 oxi tal como benzoiloxi y similares, monohidroxifenilo o



1 polihidroxifenilo tal como 4-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxi-  
fenilo y similares o un grupo 1-alcoxicarbonil-2-oxoalqui-  
lo, por ejemplo 1-alcoxi(inferior)carbonil-2-oxoalquilo in-  
ferior de fórmula:  $R^4OOC-CH-COR^5$ , donde  $R^4$  y  $R^5$  son radica-  
5 les alquilo iguales o diferentes, por ejemplo radicales al-  
quilo inferior conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono tal  
como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo y similares o una  
 $\beta$ -dicetona como acetilacetona.

El radical acilo R puede ser cualquiera de las fun-  
10 ciones acilo actualmente conocidas en la técnica de cefalos-  
porinas. Por ejemplo, R puede ser un radical acilo de fór-  
mula  $R^6C(=O)-$  donde  $R^6$  es bencilo, p-hidroxibencilo,  $\alpha$ -amino-  
bencilo,  $\alpha$ -carboxibencilo,  $\alpha$ -azidobencilo, aliltiométilo,  
butilmercaptometilo, D-(o L)-4-amino-4-carboxibutilo,  
15  $\alpha$ -cloro-n-heptilo, etilo, 3-nitrobencilo, 5-nitrobencilo,  
fenetilo,  $\beta,\beta$ -difenetilo, tienilo, feniltiométilo, 2-tenilo,  
 $\alpha$ -amino-2-tienilmétilo,  $\alpha$ -metilaminobencilo,  $\alpha$ -(N-metil-  
sulfamyl)bencilo, D(-)- $\alpha$ -guanidino-2-tienilmétilo, D(-)- $\alpha$ -  
guanidinobencilo, 4-guanidinofenoxietilo, 4-guanidinometil-  
20 bencilo, cianometilo, 2,6-dimetoxi-4-guanidinofenilo,  
2-furilmétilo, 3-furilmétilo, 1-H-tetrazol-1-il-métilo y  
similares.

Para efectuar las reacciones aquí descritas, se  
25 prefiere proteger el grupo 4-carboxi y también otros gru-  
pos del núcleo que necesitan protección, por ejemplo otros

404618

- 6 JUN



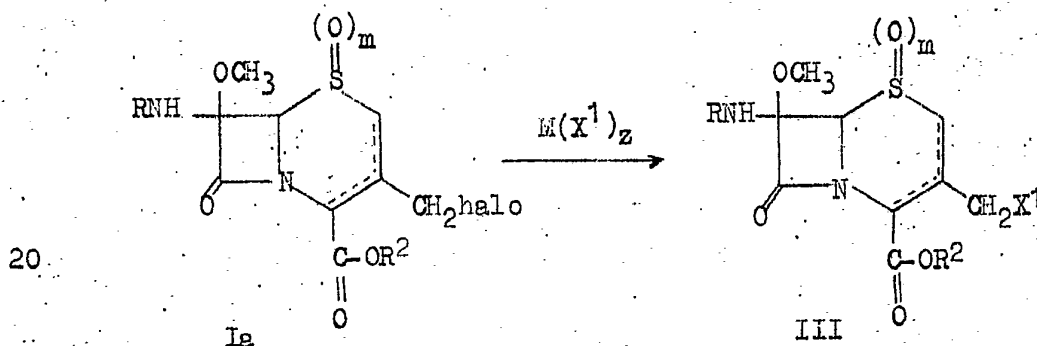
1 grupos carboxi, grupos amino o grupos hidroxí. Se obtienen  
los máximos rendimientos empleando estos compuestos prote-  
gidos. Naturalmente, los grupos que se prefieren son aque-  
llos que se separan fácilmente. Son ejemplos de estos gru-  
5 pos protectores, R<sup>2</sup> en las fórmulas, los siguientes: tri-  
cloroetilo, terc-butilo, benzoilmetilo, p-metoxibencilo,  
bencilo, benzohidrilo, metoximetilo y similares. Los gru-  
pos amino pueden ser protegidos por tricloroetoxicarbonilo,  
terc-butoxicarbonilo, p-clorobenzoiloxicarbonilo y simila-  
res.

10 El éster del ácido 3-halometil-7-acilamido-7-meto-  
xi(o hidrógeno)-2-cefem-4-carboxílico (I) obtenido ante-  
riormente proporciona un punto de partida conveniente para  
la preparación de otros derivados 3-metílicos sustituidos.  
15 Los derivados  $\Delta^2$ -3-halometílicos (I) pueden ser empleados  
como tales; sin embargo, se prefiere emplear los S-óxidos  
de  $\Delta^3$ -halometilo debido a que los compuestos  $\Delta^3$  son más  
activos como antibióticos que los correspondientes compues-  
tos  $\Delta^2$ .

20 El derivado  $\Delta^2$  y  $\Delta^3$ -3-halometílico y su S-óxido  
(Ia) puede ser convertido en otros compuestos 3-metílicos  
sustituidos (III) por tratamiento del compuesto 3-halometí-  
lico con agua, un alcohol inferior, por ejemplo metanol,  
etanol, propanol y similares, un cianuro metálico, por ejem-  
25 plo cianuro cuproso y similares, una sal de metal alcalino



1 de un ácido carboxílico, por ejemplo una sal de metal al-  
 calino de un ácido alcanoico inferior como ácido acético,  
 propiónico, butírico y similares, una sal de metal alcali-  
 no de un ácido arilcarboxílico, por ejemplo una sal de me-  
 5 tal alcalino de ácido benzoico y similares o una sal de  
 metal alcalino o alcalino-térreo del ácido carbámico, como  
 carbamato cálcico, carbamato sódico, carbamato potásico y  
 similares. La reacción puede ser efectuada a una tempera-  
 tura comprendida aproximadamente entre 20° y 100°C. En ge-  
 10 neral, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de  
 unos 0 a 25°C. Puede emplearse cualquier disolvente que  
 sea inerte o prácticamente inerte frente a las sustancias  
 reaccionantes, por ejemplo dimetilformamida, p-dioxano, di-  
 metilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares.  
 15 La siguiente ecuación ilustra esta reacción:

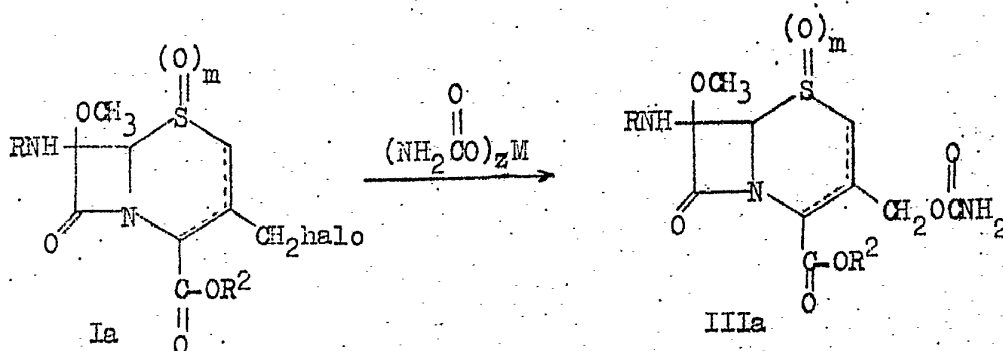


25 donde R, R<sup>2</sup> y halógeno son los definidos anteriormente y X<sup>1</sup>  
 es alcoxi inferior, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi  
 y similares, ciano, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi como



1 acetoxi, propioniloxi, butiriloxi y similares, aroiloxi,  
 por ejemplo benzoiloxi y similares, carbamoiloxi, tichete-  
 rocíclico, por ejemplo un heterociclo de cinco miembros  
 conteniendo dos heteroátomos de nitrógeno y un heteroáto-  
 5 mo de azufre como 5-metil-1,3,4-tiadiazolil-2-tio, una ami-  
 na terciaria como piridina y similares, tiocarboniltio he-  
 terocíclico, por ejemplo un tiocarboniltio heterocíclico  
 nitrogenado de seis miembros tal como piperidinotiocarbo-  
 niltio y M es hidrógeno, un catión derivado de un metal al-  
 calino o de un metal alcalino-térreo como sodio, potasio,  
 10 calcio y similares o un catión derivado de un metal del  
 Grupo Ib como cobre y similares; m es el número entero 0 ó  
 1 y z es un número entero igual a la valencia de M.

Una realización preferida de esta invención se re-  
 15 fiere a la reacción de un compuesto  $\Delta^2$  y  $\Delta^3$ -3-halometíli-  
 co y su S-óxido (Ib) con una sal metálica alcalina o alca-  
 lino-térrea de ácido carbámico para formar un éster de áci-  
 do 3-carbamoiloximetil-7-acilamido-7-metoxi-2(ó 3)-cefem-  
 4-carboxílico y su S-óxido correspondiente. La siguiente  
 20 ecuación ilustra este proceso:





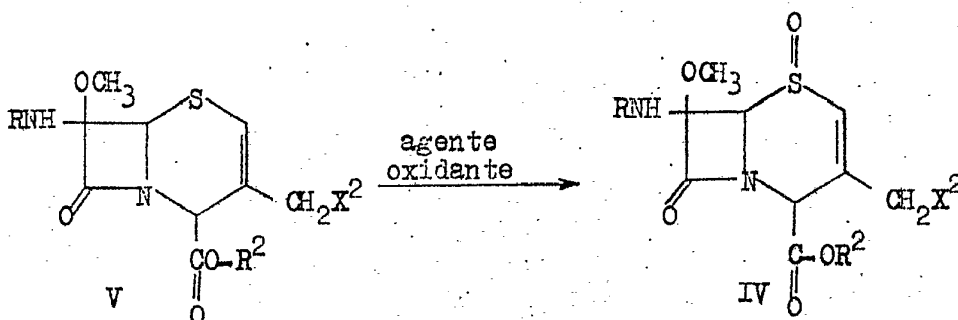
1 donde R, R<sup>2</sup>, M, m, halógeno y z son los definidos anterior-  
mente. Especialmente preferidos son los compuestos donde R  
es 2-tienilacetilo, fenilacetilo o 2-furilacetilo.

5 El éster de un ácido 3-halometil-7-acilamido-7-meto-  
xi-2-cefem-4-carboxílico (Ia) puede ser convertido en el co-  
rrespondiente compuesto 3-metílico por tratamiento con un  
agente reductor como cinc en polvo, en un disolvente inerte  
adecuado o en una mezcla de disolventes inertes, como dioxo  
no y ácido acético.

10 El éster de los ácidos 3-metil sustituido-7-acilami-  
do-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílicos (V) puede ser convertido  
en su correspondiente sulfóxido (IV, infra) por tratamiento  
con un agente oxidante, por ejemplo un perácido como ácido  
m-cloroperbenzoico, ácido peryódico, ácido perftálico, áci-  
do peracético, ácido perbenzoico, ácido pertrifluoracético,  
15 ácido perfórmico y similares o con una sal de un perácido,  
por ejemplo una sal de metal alcalino de ácido peryódico  
tal como peryodato sódico y similares o con peróxido de hi-  
drógeno. La oxidación se realiza en un disolvente inerte co-  
mo cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, cloroformo,  
20 mo, benceno, alcoholes inferiores como metanol, etanol y  
similares, acetona o agua, a una temperatura comprendida  
entre -20°C y 50°C aproximadamente y preferiblemente alre-  
dedor de 0°C. La siguiente ecuación ilustra este procedi-  
miento:

25

404618



donde R, R<sup>2</sup> e Y son los definidos anteriormente y X<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi inferior, hidroxilo, carbamoiloxi, alcanoil(inferior)oxi, aroiloxi, monohidroxifenilo, polihidroxifenilo, 1-alcoxicarbonil-2-oxoalquilo, tiorheterocíclico, una amina terciaria o heterociclotiocarbonilico.

El producto (IV) de la etapa de oxidación también puede contener parte del compuesto  $\Delta^3$ -cefem. Cuando se emplea un alcohol como disolvente en la reacción de oxidación o cuando el agente oxidante empleado es un ácido, el producto obtenido es generalmente una mezcla de las  $\Delta^2$  y  $\Delta^3$ -cefemas. Esta mezcla se convierte en la  $\Delta^3$ -cefema por el proceso de isomerización descrito más adelante o bien la mezcla puede ser separada por cromatografía para dar el isómero deseado.

Como ya se ha mencionado, los compuestos  $\Delta^3$ -3-halometílicos y sus S-óxidos se preparan por isomerización y oxidación de los correspondientes compuestos  $\Delta^2$ -3-halometílicos sustituidos. Sin embargo, debido a la reactividad

404618



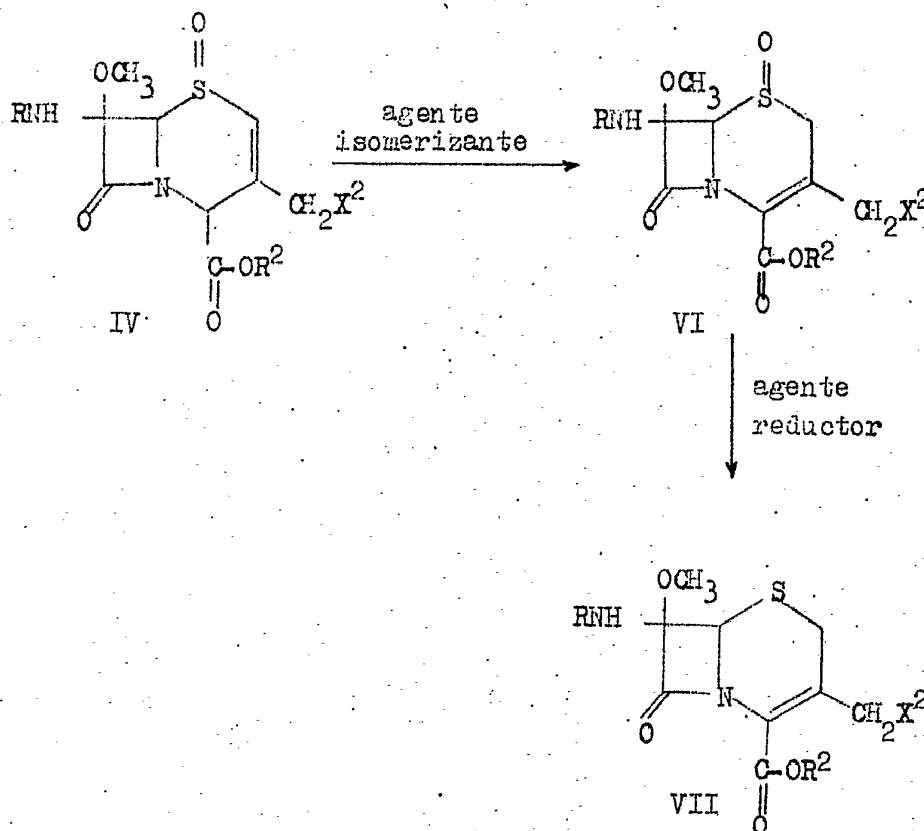
1 del halógeno del radical 3-halometilo, la isomerización y  
la oxidación deben ser efectuadas en ausencia de reactivos y disolventes que reaccionen con la porción halógeno.  
Por ejemplo, no puede utilizarse un alcohol en ninguna de  
5 estas reacciones; asimismo, cuando se emplea una base orgánica como agente isomerizante, debe ser una base con impedimento estérico tal como etil-di-isopropilamina y similares. La oxidación debe ser efectuada en disolventes no próticos para evitar cualquier reacción secundaria indeseable.

10 Además de estos procesos de isomerización y oxidación, los compuestos  $\Delta^3$ -3-halometílicos de S-óxido pueden ser preparados por tratamiento de los correspondientes S-óxidos  $\Delta^3$ -3-metílicos sustituidos con un agente halogenante como N-bromosuccinimida, N-bromoacetamida y similares, en presencia de un peróxido como peróxido de benzoilo y similares o con 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo en un disolvente inerte adecuado como cloroformo, tetracloruro de carbono y similares.

15 Otro procedimiento de preparación de los compuestos  $\Delta^3$ -3-halometílicos consiste en el tratamiento de un compuesto  $\Delta^3$ -3-carbamoiloximetílico con un agente halogenante como pentacloruro de fósforo y similares, en un disolvente inerte adecuado como cloruro de metileno y similares, a una temperatura comprendida entre unos 0°C y la temperatura ambiente.  
25



1 El éster del 3-metil sustituido-7-acilamido-7-me-  
 toxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido (IV, supra) puede ser con-  
 vertido después en el correspondiente compuesto de  $\Delta^3$ -cefe-  
 ma (VI, infra) por tratamiento del  $\Delta^2$ -sulfóxido con un agen-  
 te isomerizante, por ejemplo un alcohol, una base orgánica  
 5 o un adsorbente como alúmina, gel de sílice y Florisil y si-  
 milares y después tratamiento del  $\Delta^3$ -sulfóxido (VI) con un  
 agente reductor como cloruro estannoso y similares, para ob-  
 tener el éster del ácido 3-metil sustituido-7-acilamido-7-  
 metoxi-3-cefem-4-carboxílico (VII, infra). La siguiente ecua-  
 ción ilustra este proceso:



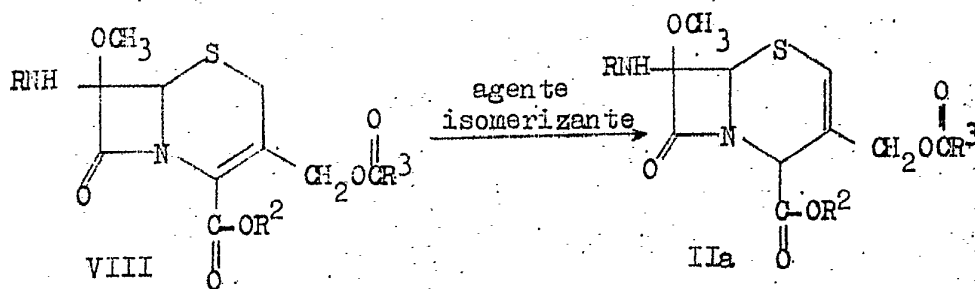


1 donde R, R<sup>2</sup> y X<sup>2</sup> son los definidos anteriormente.

El ácido 3-carbamoiloximetil (o 3-alcanoil(infe-  
rior)oximetil)-7-acilamido-7-metoxi(o hidrógeno)-2-cefem-  
4-carboxílico (II, supra) antes descrito se prepara por  
isomerización del correspondiente compuesto puro de  $\Delta^3$ -cefema  
(VIII, infra) o de una mezcla de las cefemas isoméricas  
 $\Delta^2$  y  $\Delta^3$  por tratamiento del compuesto  $\Delta^3$ -cefema, o de la  
mezcla isomérica, con un agente de isomerización. Esto pue-  
de ser llevado a cabo disolviendo el compuesto de  $\Delta^3$ -cefema,  
o la mezcla (VIII) en un disolvente apropiado, por ejemplo  
un alcohol inferior como metanol, etanol y similares, un poli-  
haloalquilo inferior, como cloroformo, cloruro de metileno y  
similares, un disolvente aromático como benceno y similares,  
ésteres alquílicos inferiores como acetato de etilo y simi-  
lares o éteres como éter dietílico y similares o mezclas de  
estos disolventes y luego tratando estas soluciones con Flo-  
risil, gel de sílice, alúmina y similares o por tratamiento  
del compuesto de  $\Delta^3$ -cefema o de la mezcla (VIII) con una  
base, por ejemplo una base orgánica como piridina o una tri-  
alquilamina tal como trietilamina y similares o una base  
inorgánica, por ejemplo un hidróxido o alcóxido de metal al-  
calino o alcalino-térreo y similares, tales como hidróxido  
sódico, hidróxido potásico, hidróxido alumínico, metóxido  
sódico, etóxido sódico, etc. La siguiente ecuación ilustra  
esta reacción empleando el compuesto de  $\Delta^3$ -cefema; sin em-



1 bargo, empleando una mezcla de los compuestos  $\Delta^2$  y  $\Delta^3$ -cefe  
na se obtienen resultados similares:



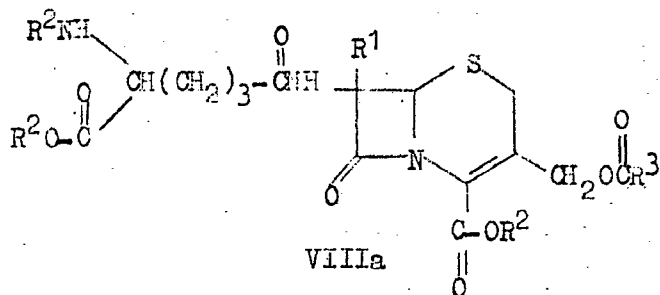
10 donde R, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente.

Los compuestos (VIII) con un radical acilo distinto del radical 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivalerilo) se preparan por tratamiento del compuesto VIIIa con un agente acilante en un disolvente adecuado como cloroformo, dioxano, cloruro de metileno, acetonitrilo y similares, en presencia de un compuesto silílico, por ejemplo una silanotrifluoracetamida trialquilada tal como N-trimetilsililtrifluoracetamida y similares, a una temperatura comprendida aproximadamente entre la ambiente y unos 50°C. El grupo 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivalerilo) es separado después por eliminación del grupo protector (R<sup>2</sup>) lo que da lugar a la escisión del grupo 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivalerilo). La siguiente ecuación ilustra este proceso:

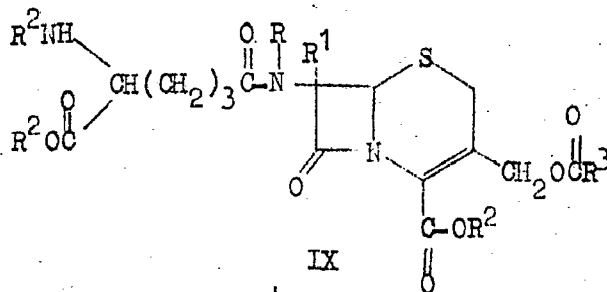
25

404618

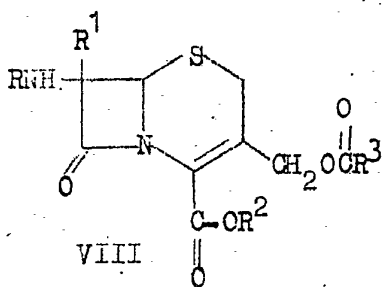
- 6 -



agente acilante/compuesto silficio



Separación del grupo protector y  
escisión de la cadena lateral de  
aminoadipóilo



404618

- 6



donde R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son los definidos anteriormente.

El compuesto ácido 7-(D-5-amino-5-carboxivalerami-  
do)-3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico  
fue aislado originalmente como colonia única del suelo  
sobre un cultivo inclinado de agar y se obtiene por un  
proceso de fermentación. Una muestra del microorganismo  
que forma dicho compuesto se encuentra en depósito perma-  
nente con una colección de cultivos de la Northern Utili-  
zation Research and Development Branch del Departamento  
de Agricultura de Estados Unidos en Peoria, Illinois y se  
le ha asignado el número de cultivo NRRL-3802 y está iden-  
tificado en la colección de depósito de Merck como  
MA-2908. El ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-  
(carbamiloiloximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico es pro-  
ducido durante la fermentación aerobia de medios nutriti-  
vos acuosos adecuados, en condiciones controladas, por  
inoculación con el organismo Streptomyces lactamdurans  
(NRRL-3802). En general, puede emplearse cualquier medio  
que sea una fuente de carbono y nitrógeno. La cantidad  
exacta de las fuentes de hidrato de carbono y de nitróge-  
no dependerá de los otros ingredientes que constituyen el  
medio de fermentación pero, en general, la cantidad de hi-  
drato de carbono es habitualmente alrededor de 1 a 6 %  
del peso del medio y la cantidad de nitrógeno disponible,  
ya sea solo o en combinación, es habitualmente del orden



1 de 0,2 a 6 % del peso del medio. El medio descrito a conti-  
nuación es ilustrativo de los medios adecuados para la pre-  
paración; sin embargo, debe entenderse que se pueden utili-  
zar otros medios.

5

Medio:

1 % de melazas de azúcar moreno

1 % de levadura de National Brewer

2,5 % de agar Difco, pH 7,0

Agua hasta el volumen necesario.

10

La fermentación se realiza a una temperatura com-  
prendida entre unos 20°C y unos 37°C, pero para obtener los  
resultados óptimos es preferible efectuar la fermentación  
a una temperatura de unos 24 a 32°C. El pH del medio nutri-  
tivo adecuado para cultivar el Streptomyces lactamdurans y  
15 para producir ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-  
(carbamoiloximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico debe es-  
tar comprendido entre 6,0 y 8,0 aproximadamente.

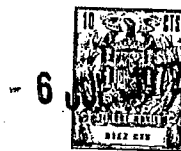
15

20

El ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-car-  
bamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico es recupera-  
do del caldo de fermentación haciendo pasar el caldo filtra-  
do a pH 7,0 a través de una resina cambiadora de anión fuer-  
tamente básica, eluyendo el producto de la resina con una  
solución al 3 % de cloruro amónico en metanol al 90 %, repi-  
tiendo la adsorción a pH 7,2 a 8,0, eluyendo con solución  
acuosa de cloruro sódico al 5 %, adsorbiendo los eluatos

25

404618



1 activos a pH 2,0 en un cambiador de catión fuertemente áci-  
do del tipo de sulfonato, eluyendo el producto con una solu-  
ción acuosa al 2 % de piridina y recuperando la sal de pi-  
ridinio que puede ser convertida en otras sales o en el áci-  
do libre por procedimientos muy conocidos en esta técnica.

5 Los grupos bloqueantes y protectores  $R^2$  empleados  
anteriormente pueden ser separados en cualquier momento del  
proceso para dar los compuestos donde  $R^2$  es hidrógeno. Por  
ejemplo, el grupo éster se separa para formar el ácido li-  
bre. Estos grupos pueden ser separados por métodos conoci-  
dos por los expertos en la técnica; por ejemplo, el grupo  
10 tricloroetoxicarbonilo se separa por tratamiento con cinc  
en polvo o con cloruro cromoso utilizando alcoholes como me-  
tanol, etanol, propanol, butanol y similares o ácido acéti-  
co o una mezcla de ácido acético y agua como disolvente.  
15 Además, los grupos bloqueantes como benzohidrilo, fenilal-  
quilo o terc-butilo, pueden ser separados por tratamiento  
con hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio  
en carbón o con un ácido fuerte orgánico o inorgánico, tal  
como clorhídrico, sulfúrico, eterato de trifluoruro de boro,  
20 ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacéti-  
co, ácido nitrobenzoico y similares.

Los siguientes ejemplos ilustran el nuevo procedi-  
miento de esta invención. Sin embargo, los ejemplos son so-  
lamente ilustrativos y resultará evidente para los expertos  
25

404618-6



1 en la técnica que pueden utilizarse otros reactivos simila-  
res a los descritos en los ejemplos para obtener resultados  
semejantes.

EJEMPLO 1

5 Ester benzohidrílico de 7-metoxi-3-metoximetil-7-(2-tienil-  
acetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester benzohidrílico de ácido 3-carbamoiloximetil-  
7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxí-  
lico

10 A una columna de 20,0 g de Florisil, rellena con ben-  
ceno, se aplican 1,0 g del éster benzohidrílico de ácido  
3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-  
4-carboxílico. Se deja gotear a través de la columna duran-  
te la noche una solución de acetato de etilo al 10 % en ben-  
15 ceno. El isómero  $\Delta^2$  así formado es eluido con acetato de  
etilo al 40 % en benceno. Después de evaporar se encuentra  
que el producto es puro y tiene las siguientes característi-  
cas físicas.

RMN: (Disolvente  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6,32 (2-H, d,  $J_{AB} = 2$  Hz), 5,10  
20 (4-H, d,  $J_{AB} = 2$  Hz), 5,32 (6-H), 3,40 (7- $OCH_3$ , s),  
4,52 (10- $H_2$ , s), 3,82 (13- $H_2$ , s).

Etapa B: Ester benzohidrílico de ácido 3-bromometil-7-meto-  
xi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

25 En un sistema exento de humedad atmosférica, se aña-  
de gota a gota una solución saturada de 0,0132 moles de bro-

404618



1 muro de hidrógeno en 110,0 ml de cloruro de metileno a una  
solución agitada y enfriada en hielo de 0,0056 moles de éster  
benzohidráulico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-  
(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 40,0 ml de clo-  
5 ruro de metileno. Una vez terminada la adición, la mezcla de  
reacción se condensa a 30 ml y se utiliza directamente en la  
siguiente etapa.

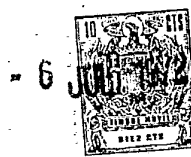
Etapa C: Éster benzohidráulico de ácido 7-metoxi-3-metoxi-  
metil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

10 La solución en cloruro de metileno del éster benzo-  
hidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilaceta-  
mido)-2-cefem-4-carboxílico de la Etapa B y 29,5 g de car-  
bonato cálcico se agita a 0°C mientras se añaden gota a go-  
ta 50,0 ml de metanol. La mezcla se agita durante hora y  
15 media más y se trata repartiéndola entre cloruro de metile-  
no y una solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico. La  
capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico  
y se evapora para dar 3 g de producto crudo. Este se pu-  
rifica por cromatografía en columna dando 2,3 g de éster  
20 benzohidráulico puro de ácido 7-metoxi-3-metoximetil-7-(2-  
tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico.

RMN: (Disolvente  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6,2 (2-H, d, J = 2 Hz), 5,1 (4-H,  
d, J = 2 Hz), 5,38 (6H, s), 3,39 (7-OCH<sub>3</sub>, s), 3,8  
(10-H<sub>2</sub>, s), 3,1 (10-OCH<sub>3</sub>, s), 3,82 (13-H<sub>2</sub>, J<sub>AB</sub> = 10 Hz).

25

404618



1 Etapa D: Ester benzohidrílico de 7-metoxi-3-metoximetil-7-  
(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

5 A una solución agitada y enfriada en hielo de 2,3 g  
de éster benzohidrílico de ácido 7-metoxi-3-metoximetil-7-  
5 (2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 50 ml de una  
mezcla 1:1 de cloruro de metileno e isopropanol se añade  
gota a gota una solución de 1,0 g de ácido m-cloroperben-  
zoico en 25 ml de cloruro de metileno. Después de agitar du-  
rante 1 hora en hielo y durante media hora más a la tempe-  
ratura ambiente, la mezcla de reacción se lava sucesivamen-  
te con solución de bicarbonato sódico, agua y solución sa-  
turada de cloruro sódico. La solución orgánica se evapora  
para dar 1,0 g de éster benzohidrílico de 7-metoxi-3-metoxi-  
metil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido que  
también contiene el isómero  $\Delta^3$ -cefema.

15

EJEMPLO 2

Ester dibenzohidrílico de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilami-  
no-5-carboxivaleramido)-3-cianometil-7-metoxi-2-cefem-4-car-  
boxi-1-óxido

20

Etapa A: Ester dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroeto-  
xicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloxi-  
metil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico

25

Se eluyen lentamente a través de una columna de 200 g  
de Florisil, empleando una solución al 10 % de acetato de  
etilo en benceno, 10 g del éster dibenzohidrílico de ácido

404618

- 6



1 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-  
carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico. El com-  
puesto  $\Delta^2$  así formado se separa después de la columna con  
una solución al 40 % de acetato de etilo en benceno. Por  
5 eliminación del disolvente se obtienen 6,5 g del éster di-  
benzohidrílico sustancialmente puro de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloxi-  
metil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico. Este material presen-  
ta una sola mancha por cromatografía en capa delgada.

10 UV:  $\lambda_{\max}$  (CH<sub>3</sub>OH) 247,5,  $\epsilon$  7200

RMN: (Disolvente CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3,41 (7-CH<sub>3</sub>O, s), 4,72 (10-H, s),  
5,34 (6-H, s), 6,3 (2-H, d,  $J_{AB}$  = 1,5 Hz), 5,16 (4-H,  
d,  $J_{AB}$  = 1,5 Hz).

15 Etapa B: Éster dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloro-  
etoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(bromo-  
metil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico

20 A una solución enfriada en hielo de 15,0 g de éster  
dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilami-  
no-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-2-ce-  
fem-4-carboxílico en 150 ml de cloruro de metileno se aña-  
den gota a gota 60 ml de una solución 0,57 N de bromuro de  
hidrógeno en cloruro de metileno. La mezcla se agita a 0-5°C  
durante 1 hora. La reacción se interrumpe eliminando el ex-  
ceso de bromuro de hidrógeno por arrastre con nitrógeno.  
25 El precipitado blanco de bromuro amónico se separa por fil-



1 tración. La mezcla de reacción se extrae dos veces con agua  
fría, se seca y evapora para dar 21,6 g del éster dibenzo-  
hidrílico crudo de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-  
5-carboxivaleramido)-3-(bromometil)-7-metoxi-2-cefem-4-car-  
5 boxílico. Su pureza es alrededor del 80 %, indicada por el  
espectro RMN.

RMN: (Disolvente CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3,42 (7-CH<sub>3</sub>O, s), 4,07 (10-H<sub>2</sub>,  
q), 5,35 (6-H, s), 6,3 (2-H, d, J<sub>AB</sub> = 2 Hz), 5,35  
(4-H, d, J<sub>AB</sub> = 2 Hz).

10 Etapa C: Ester dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloro-  
etoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-(3-ciano-  
metil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico

Se disuelven 5,0 g del éster dibenzohidrílico de  
ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivalera-  
15 mido)-(3-bromometil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico en  
100 ml de dimetilsulfóxido. La solución se enfría a 10-15°C.  
Sobre ésta se añaden lentamente 0,6 g de cianuro cuproso.  
La mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura am-  
biente y se agita durante otras 6 horas. Después la mezcla  
de reacción se reparte entre cloruro de metileno y agua. La  
20 capa de cloruro de metileno se seca sobre sulfato sódico  
anhidro, se filtra y el disolvente se separa por evapora-  
ción. Purificando por cromatografía de columna sobre gel  
de sílice H con cloroformo como eluyente, se obtiene el és-  
25 ter dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonil-

404618



1 amino-5-carboxivaleramido)-(3-cianometil)-7-metoxi-2-cefem-  
4-carboxílico. La cromatografía en capa delgada presenta  
una mancha única.

UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (CH<sub>3</sub>OH) 2480,  $\epsilon$  6900

5 RMN: (Disolvente CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3,42 (7-CH<sub>3</sub>O, s), 3,17 (10-H<sub>2</sub>,  
s), 5,33 (6-H, s), 6,27 (2-H, d, J<sub>AB</sub> = 2 Hz), 5,05  
(4-H, d, J<sub>AB</sub> = 2 Hz).

Etapa D: Ester dibenzohidrílico de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxi-  
carbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(cianometil)-  
10 7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

15 A una solución enfriada con hielo de 3,04 milimoles  
de éster dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxi-  
carbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(cianometil)-7-metoxi-  
2-cefem-4-carboxílico en 20 ml de cloruro de metileno se  
añade gota a gota una solución de 0,6 g (3,0 milimoles) de  
ácido m-cloroperbenzoico en 20 ml de cloruro de metileno.  
Después de 1 hora la mezcla de reacción se lava con una so-  
lución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua. La  
mezcla de reacción se seca sobre sulfato sódico, se filtra  
20 y se separa el disolvente para dar éster dibenzohidrílico  
de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-  
3-(cianometil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

25

404618



1

EJEMPLO 3

Ester bencílico de 3-metoximetil-7-(2-tienilacetamido)-2-ce-  
fem-4-carboxi-1-óxido

5

Etapa A: Ester bencílico de ácido 3-acetoximetil-7-(2-tie-  
nilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

10

Se aplican 100 mg de éster bencílico de ácido 3-ace-  
toximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico a una  
columna de 2 g de Florisil rellena con benceno. Se deja go-  
tear a través de la columna, durante la noche, una solución  
de acetato de etilo al 10 % en benceno. El isómero  $\Delta^2$  así  
formado se eluye con una mezcla de acetato de etilo y ben-  
ceno 3:10. Por evaporación del disolvente se obtienen 82 mg  
de éster bencílico puro de ácido 3-acetoximetil-7-(2-tienil-  
acetamido)-2-cefem-4-carboxílico. La cromatografía en capa  
delgada presenta una mancha única.

15

RMN: (Disolvente  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5,58$  (7-H, q), 5,2 (6-H, d),  
6,37 (2-H, d,  $J_{AB} = 1$  Hz), 5,01 (4H, d,  $J_{AB} = 1$  Hz),  
4,58 (10-H<sub>2</sub>, s), 3,80 (13-H<sub>2</sub>, s), 1,97 ( $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$ , s).

20

Etapa B: Ester bencílico de ácido 3-bromometil-7-(2-tienil-  
acetamido)-2-cefem-4-carboxílico

25

Se agita una solución enfriada en hielo de 77 mg  
(0,15 milimoles) de éster bencílico de ácido 3-acetoximetil-  
7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico mientras se  
añaden gota a gota 0,32 milimoles de bromuro de hidrógeno  
en 0,5 ml de cloruro de metileno. La reacción se interrumpe

404618

- 6



1 50 minutos más tarde haciendo burbujear simplemente nitró-  
geno para eliminar el bromuro de hidrógeno en exceso. Por  
separación del disolvente se obtiene el éster bencílico de  
ácido 3-bromometil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxí-  
5 lico que se emplea directamente en la Etapa C.

Etapa C: Éster bencílico de ácido 3-metoximetil-7-(2-tienil-  
acetamido)-2-cefem-4-carboxílico

Se disuelve en metanol el éster bencílico de ácido  
3-bromometil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico.  
Después de permanecer a la temperatura ambiente durante 20  
10 minutos, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución  
diluída de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de me-  
tileno. La capa orgánica se lava con solución acuosa de clo-  
ruro sódico y se seca. Por separación del disolvente se ob-  
tienen 35 mg de producto crudo. El éster bencílico puro de  
15 ácido 3-metoximetil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carbo-  
xílico es aislado después por cromatografía preparativa en  
capa delgada (acetato de etilo al 15 % en cloroformo como  
eluyente).

20 RMN: (Disolvente  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,61 (7-H, q), 5,21 (6-H, d),  
6,25 (2-H, d,  $J_{AB} = 1$  Hz), 5,02 (4H, d,  $J_{AB} = 1$  Hz),  
5,17 (10-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 3,82 (13-H<sub>2</sub>, s),  
3,18 (-OCH<sub>3</sub>, s).

25

404618



1 Etapa D: Ester bencílico de 3-metoximetil-7-(2-tienilaceta-  
mido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

5 Sustituyendo el éster dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -  
(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(cia-  
nometil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico del Ejemplo 2, Etapa  
D, por el éster bencílico de ácido 3-metoximetil-7-(2-tie-  
nilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico y siguiendo sustancial-  
mente el procedimiento allí descrito, se obtiene el éster  
bencílico de 3-metoximetil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-  
carboxi-1-óxido.

10

EJEMPLO 4

Ester dibenzohidrílico de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilami-  
no-5-carboxivaleramido)-3-(4-hidroxibencil)-7-metoxi-2-ce-  
fem-4-carboxi-1-óxido

15 Etapa A: Ester dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloro-  
etoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(4-hi-  
droxibencil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico

20 Una solución de 0,953 g (1 milimol) del éster diben-  
zohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-  
carboxivaleramido)-3-carbamiloimetil-7-metoxi-2-cefem-4-  
carboxílico, 1,4 g (1,1 milimoles) de fenol y 1,1 milimo-  
les de ácido perclórico al 70 % en 20 ml de cloruro de me-  
tileno y 11 ml de tetrahidrofurano se agita durante 5 horas  
a 0°C. La mezcla de reacción se lava con solución de bicar-  
bonato sódico y después con agua. La mezcla de reacción se

25

404618

- 6



1       seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolvente se  
separa para dar el producto crudo. Este último se purifi-  
ca por elución a través de una columna que contiene gel  
de sílice, empleando una solución de cloroformo y acetato  
5       de etilo (8:2) como eluyente, para dar éster dibenzohidrí-  
lico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxi-  
valeramido)-3-(4-hidroxibencil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxí-  
lico. Este producto presenta una mancha única por cromatogra-  
fía en capa delgada.

10       RMN: (Disolvente CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,78 (2-H, d,  $J_{AB}$  = 1 Hz), 4,8  
(4-H, d,  $J_{AB}$  = 1 Hz), 5,4 (6-H, s), 3,37 (7-OCH<sub>3</sub>, s),  
3,3 (10-H<sub>2</sub>, parcialmente visible), 6,85 [fenol (4Hs),  
q,  $J_{AB}$  = 10 Hz].

15       Etapa B: Ester dibenzohidrílico de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxi-  
carbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(4-hidroxibencil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

20       A una solución enfriada con hielo de 3,0 g (3,04  
milimoles) de éster dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(4-hidroxibencil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico en 20 ml de cloruro  
de metileno se añade gota a gota una solución de 0,6 g  
(3,0 milimoles) de ácido m-cloroperbenzoico en 20 ml de  
cloruro de metileno. Al cabo de 1 hora la mezcla de reac-  
ción se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y  
25       después con agua. La mezcla de reacción se seca sobre sul-



1 fato sódico, se filtra y el disolvente se separa para dar  
el éster dibenzohidráulico de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonil-  
amino-5-carboxivaleramido)-3-(4-hidroxibencil)-7-metoxi-  
2-cefem-4-carboxi-1-óxido junto con algo del compuesto  $\Delta^3$ -  
5 cefema.

EJEMPLO 5

Ester dibenzohidráulico de 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilami-  
amino-5-carboxivaleramido)-3-(2-etoxicarbonil-3-oxobutil)-  
7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

10 Etapa A: Ester dibenzohidráulico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloro-  
etoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(2-eto-  
xicarbonil-3-oxobutil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-  
lico

15 A una solución de 0,425 g de éster dibenzohidráulico  
de ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxiva-  
leramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxili-  
co en 5,0 ml de cloruro de metileno se añade una solución  
de 0,07 ml de acetoacetato de etilo y 0,08 ml de eterato de  
20 trifluoruro de boro en 1 ml de cloruro de metileno. La mez-  
cla de reacción se agita durante 2 horas y después se dilu-  
ye con 100 ml de acetato de etilo. La solución se lava con  
una solución acuosa de bicarbonato sódico y después se se-  
ca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución y el  
25 disolvente se separa para dar el producto crudo, que se pu-  
rifica por cromatografía en una columna que contiene gel

404618

- 6



1 de sílice G utilizando cloroformo como eluyente, para dar  
éster dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-tricloroetoxicarbo-  
nilamino-5-carboxivaleramido)-3-(2-etoxicarbonil-3-oxobutil)-  
7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico. Este producto presenta una  
5 mancha única en cromatografía en capa delgada.

Etapas B: Ester dibenzohidráulico de 7β-(D-5-tricloroetoxicar-  
bonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(2-etoxicarbonil-  
3-oxobutil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Sustituyendo el éster dibenzohidráulico de ácido 7β-  
10 (D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(cia-  
nometil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico del Ejemplo 2, Eta-  
pa D, por una cantidad equimolecular del éster dibenzohidráulico  
de ácido 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxi-  
valeramido)-3-(2-etoxicarbonil-3-oxobutil)-7-metoxi-2-cefem-  
15 4-carboxicarboxílico y siguiendo sustancialmente el procedi-  
miento allí descrito, se obtiene el éster dibenzohidráulico  
de 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-  
3-(2-etoxicarbonil-3-oxobutil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-  
óxido.

#### EJEMPLO 6

20 Ester benzohidráulico de ácido 3-azidometil-7-metoxi-7-(2-  
tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

Se agita durante 9 horas, en atmósfera de nitrógeno,  
una mezcla de 0,212 g del éster benzohidráulico de ácido 3-  
25 carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-

404618



1 carboxílico, 0,36 g de ácido perclórico, 6,0 ml de tetrahi-  
drofurano y 28,0 ml de ácido hidrazoico 0,18 N en cloruro  
de metileno. La mezcla de reacción se lava con una solución  
acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y después con solución  
5 saturada de cloruro sódico. La solución en cloruro de meti-  
leno se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y el  
disolvente se separa por evaporación. El producto crudo se  
purifica por cromatografía a través de una columna de gel  
de sílice G para dar el éster benzohidrílico sustancialmente  
10 puro de ácido 3-azidometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-  
2-cefem-4-carboxílico.

Análisis elemental para  $C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$ :

Calculado: C, 58,4; H, 4,35; N, 12,32

Encontrado: C, 58,4; H, 4,72; N, 12,36

#### EJEMPLO 7

15 Ester benzílico de ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-  
5-carboxivaleramido)-(3-hidroximetil)-7-metoxi-2-cefem-4-  
carboxílico

20 Una solución de 0,7 g del éster benzílico de ácido  
7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-(3-  
bromometil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico en 5 ml de solu-  
ción reguladora a pH 7,5 y 13,5 ml de p-dioxano se deja en  
reposo a la temperatura ambiente durante 2½ horas. La mez-  
cla de reacción se extrae sucesivamente con acetato de eti-  
25 lo y la capa orgánica se lava con solución acuosa saturada

404618



1 de cloruro sódico. Después de secar, el disolvente se sepa-  
ra por evaporación y el producto se purifica por cromatogra-  
fía en columna [columna de gel de sílice con metanol al 2 %  
en una mezcla de hexano y cloroformo (1:1) como eluyente],  
5 para dar éster bencílico de ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarboni-  
nilamino-5-carboxivaleramido)-(3-hidroximetil)-7-metoxi-2-  
cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 8

Ester dibenzohidráulico de 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-  
5-carboxivaleramido)-3-benzoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-  
10 carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-tricloro-  
etoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-benzoil-  
oximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico

15 A 1 milimol del éster dibenzohidráulico de ácido  
7β-(D-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-bro-  
mometil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico en 10 ml de dimetil-  
formamida se añade 1 milimol de benzoato sódico. La mezcla  
de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la  
noche y después se diluye con agua y el producto se extrae  
20 con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno  
se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después  
con agua. La solución se seca sobre sulfato magnésico, se  
filtra y el disolvente se separa para dar éster dibenzohi-  
dráulico de ácido 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-car-  
25

404618



1 boxivaleramido)-3-benzoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico.

5 Etapa B: Ester dibenzohidráulico de 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-benzoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

10 Sustituyendo el éster dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(cianometil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico del Ejemplo 2, Etapa D, por el éster dibenzohidráulico del ácido 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-benzoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico y siguiendo el procedimiento allí descrito, se obtiene éster dibenzohidráulico de 7β-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-benzoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

15 EJEMPLO 9

Ester benzohidráulico de 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

20 Etapa A: Ester benzohidráulico de ácido 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

25 Se deja en reposo durante 10 horas a la temperatura ambiente una solución de 1 g de éster benzohidráulico de ácido 3-carbamoiiloxi-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 10 ml de ácido acético y 0,5 ml de ácido perclórico al 70 %. Después la mezcla de reacción se

404618 - 6



1 reparte entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se  
lava con solución de bicarbonato sódico y después con agua.  
El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sí-  
lice.

5 Etapa B: Éster benzohidrílico de 3-acetoximetil-7-metoxi-7-  
(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

A una solución agitada y enfriada con hielo de 2,3 g  
de éster benzohidrílico de ácido 3-acetoximetil-7-metoxi-7-  
(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 50 ml de una  
10 mezcla 1:1 de cloruro de metileno e isopropanol, se añade  
gota a gota una solución de 1,0 g de ácido m-cloroperben-  
zoico en 25 ml de cloruro de metileno. Después de agitar du-  
rante 1 hora en hielo y durante media hora más a la tempe-  
ratura ambiente, la mezcla de reacción se lava sucesivamen-  
te con solución de bicarbonato sódico, agua y solución sa-  
15 turada de cloruro sódico. La solución orgánica se evapora  
dando 1,0 g del éster benzohidrílico de 3-acetoximetil-7-  
metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido que  
también contiene el isómero  $\Delta^3$ -cefema.

20

25

404618



EJEMPLO 10

Ester benzohidráulico de 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester benzohidráulico de ácido 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

Una solución de éster benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 5 ml de cloruro de metileno se añade a una mezcla de 0,5 g de acetato potásico en 10 ml de ácido acético. Después de agitar durante la noche, la mezcla se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se cromatografía para dar el producto.

Etapa B: Ester benzohidráulico de 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

El éster benzohidráulico de ácido 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico es oxidado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, Etapa B, para dar el éster benzohidráulico de 3-acetoximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

EJEMPLO 11

Ester benzohidráulico de 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester benzohidráulico de ácido 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

Se agita durante 2 horas, con 1 g de cinc en polvo,

404618

- 6



1 una solución de 1 g de éster benzohidráulico de ácido 3-bro-  
mometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxíli-  
co en 10 ml de dioxano y 1 ml de ácido acético. Se filtra  
la mezcla de reacción y el filtrado se reparte entre cloru-  
5 ro de metileno y solución de bicarbonato sódico. Por evapo-  
ración de la capa orgánica se obtiene el producto que es pu-  
rificado por cromatografía.

Etapas B: Ester benzohidráulico de 7-metoxi-3-metil-7-(2-tie-  
nilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

10 A una solución agitada y enfriada de 2,0 g de éster  
benzohidráulico de ácido 7-metoxi-3-metil-7-(2-tienilaceta-  
mido)-2-cefem-4-carboxílico en 50 ml de una mezcla 1:1 de  
cloruro de metileno e isopropanol se añade gota a gota una  
solución de 1,0 g de ácido m-cloroperbenzoico en 25 ml de  
15 cloruro de metileno. Después de agitar durante 1 hora en un  
baño de hielo, la mezcla de reacción se deja calentar a la  
temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción duran-  
te media hora más y después se lava sucesivamente con solu-  
ción de bicarbonato sódico, agua y finalmente solución sa-  
20 turada de cloruro sódico. La solución orgánica se evapora  
para dar el éster benzohidráulico de 7-metoxi-3-metil-7-(2-  
tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

25

404618



EJEMPLO 12

Ester benzohidrílico de 7-metoxi-3-(N-piperidinotiocarbonil-  
tiometil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester benzohidrílico de ácido 7-metoxi-3-(N-pipe-  
ridinotiocarboniltiometil)-7-(2-tienilacetamido)-  
2-cefem-4-carboxílico

Se agita con un agitador a gran velocidad, durante 5 horas, una mezcla de 1,2 g de éster benzohidrílico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico, 50 ml de tolueno y 1,5 g de sal sódica de piperidinditiocarbamato. La mezcla de reacción se filtra, se concentra el filtrado y el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Etapa B: Ester benzohidrílico de 7-metoxi-3-(N-piperidino-  
tiocarboniltiometil)-7-(2-tienilacetamido)-2-ce-  
fem-4-carboxi-1-óxido

Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, el producto de la Etapa A se oxida para dar el éster benzohidrílico de 7-metoxi-3-(N-piperidinotiocarboniltiometil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

Sustituyendo en el Ejemplo 12, Etapa A, la sal sódica de piperidinditiocarbamato allí empleada por una cantidad equimolecular de sal sódica de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol y siguiendo sustancialmente el procedimiento des-

404618

- 6 JUL



1 crito en las Etapas A y B del Ejemplo 12, se obtiene el éster benzohidráulico de 7-metoxi-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiometil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

EJEMPLO 13

5 Ester benzohidráulico de bromuro de 7-metoxi-3-(N-piridilmetil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester benzohidráulico de bromuro de ácido 7-metoxi-3-(N-piridilmetil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

10 A una solución de 1,0 g del éster benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 10 ml de benceno se añaden 1,0 ml de piridina. La mezcla de reacción se mantiene durante la noche a la temperatura ambiente. El benceno y el exceso de piridina se separan a presión reducida para dar el producto deseado.

15 Etapa B: Ester benzohidráulico de bromuro de 7-metoxi-3-(N-piridilmetil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

20 El producto de la Etapa A es oxidado de forma prácticamente igual a la descrita en el Ejemplo 1, Etapa D, para dar el éster benzohidráulico de bromuro de 7-metoxi-3-(N-piridilmetil)-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

25

404618

- 6



EJEMPLO 14

Ester benzohidráulico de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Etapa A: Ester benzohidráulico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico

A una mezcla de 25 g de carbamato cálcico y 100 g de dimetilformamida se añade una solución de 5,0 g de éster benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico y después con agua. Después la solución se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa el disolvente para dar el éster benzohidráulico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico.

Etapa B: Ester benzohidráulico de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido

Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa D, el producto de la Etapa A es oxidado para dar el éster benzohidráulico de 3-carbamoiloxime-

404618

-6



1 til-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxi-1-óxido.

EJEMPLO 15

Ester benzohidráulico de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Etapa A: Ester benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

10 Se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 días una solución de 0,2 g de éster benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico en 20 ml de etil-di-isopropilamina. Después la etil-di-isopropilamina se separa a presión reducida y la mezcla se cromatografía sobre gel de sílice dando el éster benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Etapa B: Ester benzohidráulico de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

20 Una solución de éster benzohidráulico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 20 ml de dimetilformamida se agrega a una suspensión de 5,0 g de carbonato cálcico en 20 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con cloruro de metileno. La solución en cloruro de metileno se lava con solución acuosa

25



de bicarbonato sódico y después con agua. La solución en cloruro de metileno se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se separa para dar el éster benzohidrílico de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 16

Ester tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Etapa A: Ester tricloroetílico de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

A una solución agitada del éster tricloroetílico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico a 0°C en 50 ml de cloruro de metileno se añade una solución de 1,0 g de ácido m-cloroperbenzoico en 25 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora y después a la temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se cromatografía sobre una columna de gel de sílice. El eluyente es inicialmente cloruro de metileno y después cloruro de metileno con cantidades crecientes de acetato de etilo. La solución orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se separa a vacío para dar éster tricloroetílico de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

404618

- 6



Etapa B: Éster tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

Una solución de 1 milimol (0,605 g) de éster tricloroetílico de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de dimetilformamida se trata con 10 milimoles (0,99 g) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas y después se filtra. El filtrado se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se extrae cinco veces con 50 ml de agua cada vez. Se recoge la capa orgánica y se seca sobre sulfato magnésico. La solución se filtra y el disolvente se separa a vacío. El compuesto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una solución de cloruro de metileno y acetona 4:2. Por separación de los disolventes a vacío se obtiene el éster tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

Siguiendo sustancialmente el procedimiento antes descrito y sustituyendo el carbonato potásico empleado allí por una cantidad equimolecular de carbonato sódico, se prepara el éster tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

404618

- 6



EJEMPLO 17

Ester  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

Etapa A: Ester  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico

Se calienta a reflujo una solución de 0,94 g (2 milimoles) de éster  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 100 ml de tetracloruro de carbono. A esta solución a reflujo se añaden 0,4 g (2,2 milimoles) de N-bromosuccinimida y 0,025 mg de peróxido de benzoilo. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas más, se enfría a la temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se lava con agua y el disolvente se separa a vacío para dar el producto crudo, que se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre gel de sílice dando éster  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico sustancialmente puro de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico.

Etapa B: Ester  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 15, Etapa B y sustituyendo el éster benzohi-

404618 - 6



drílico de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico allí empleado por una cantidad equimolecular de éster  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene éster  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de 1-óxido de ácido 7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 18

Ester dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Etapa A: Ester dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-N-terc-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-clorometil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Se disuelve 1 milimol de éster dibenzohidrílico de ácido 7 $\beta$ -(D-5-N-terc-butoxicarbonilamino)-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 5 ml de cloruro de metileno y la mezcla se enfría a 0°C. Se añade 1 milimol de colidina seguido de la adición gota a gota de una solución de 0,6 milimoles de pentacloruro de fósforo en 5 ml de cloruro de metileno. Después la mezcla se agita durante 1 hora en un baño de hielo a 0°C y la solución resultante se extrae con bicarbonato sódico, ácido clorhídrico diluido y solución saturada de cloruro sódico. La mezcla se evapora a sequedad y después se aísla por cromatografía sobre una columna de gel de sílice enfriada, uti-

404618 - 6



1 lizando cloroformo como eluyente. El producto así obtenido es el éster dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-N-terc-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-clorometil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

Etapa B: Ester dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

10 Siguiendo sustancialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 16, Etapa B, y sustituyendo el éster tricloroetílico de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico allí empleado por una cantidad equimolecular del éster dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-N-terc-butoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-clorometil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el éster dibenzohidráulico de ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico.

15 Procedimiento para la reducción de sulfóxidos

20 Ester tricloroetílico de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

25 Una solución de 1 milimol (0,581 g) del éster tricloroetílico de 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxi-1-óxido en 5 ml de acetonitrilo y 2 ml de dimetilformamida se enfría a 0°C y se añade 1 milimol (0,153 g) de cloruro estannoso y 0,38 milimoles

404618<sup>-6</sup>



(0,3 g) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agi  
ta durante 1 hora a 0°C y después a la temperatura ambiente  
durante otra hora. El acetonitrilo se separa a vacío y el  
residuo se vierte sobre agua. La solución acuosa se extrae  
con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se  
lava con solución de ácido clorhídrico al 3 %, solución de  
bicarbonato sódico al 5 % y después con agua. La capa orgá-  
nica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el disolven-  
te se separa a vacío para dar el éster tricloroetílico de  
ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-  
cefem-4-carboxílico.

Procedimiento de preparación del ácido libre

Acido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-  
cefem-4-carboxílico

Una solución de 1 milimol (0,558 g) de éster tri-  
cloroetílico de ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-  
tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en ácido acético  
acuoso al 90 % se trata con 1 g de cinc en polvo. La mezcla  
de reacción se agita durante 3 horas a 5-10°C. Se filtra la  
mezcla de reacción para separar el cinc y se hace burbujear  
sulfuro de hidrógeno a través de la misma durante 5 minu-  
tos. El sulfuro de cinc se separa por filtración y el fil-  
trado se evapora a vacío para dar el producto crudo que es  
recristalizado en una mezcla de metanol y acetato de etilo  
dando ácido 7-metoxi-3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilaceta-

404618

- 6



1 mido)-3-cefem-4-carboxílico.

Preparación de materiales de partida

Acido 7-metoxi-3-metoximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

5 Etapa A: Sal monosódica de ácido 7β-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoyloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

Proceso de fermentación modificado

Etapa 1: Cultivos inclinados

10 Un tubo liofilizado de cultivo de Streptomyces lactamdurans (MA-2908) se abre asépticamente y el organismo se transfiere a un medio de la siguiente composición:

Medio XI:

- 15
- 1 % de melazas de azúcar moreno
  - 1 % de levadura de National Brewer
  - 2,5 % de agar Difco, pH 7,0
  - Agua hasta el volumen necesario.

20 Los tubos inclinados se inoculan durante 7 días a 28°C. Cuando se mantienen en frío, los tubos inclinados son estables durante más de 13 semanas.

Etapa 2: Fases de siembra: Sistema en dos fases

25 Primera siembra: La primera siembra se inocula directamente desde el tubo inclinado de la Etapa 1 en 40 ml de levadura seca primaria al 1 % N.F., pH 7,0 (obtenida de la Yeast Product Corporation) en un Erlenmeyer de 250 ml

404618



1 provisto de tabiques. Los Erlenmeyers se sacuden después en un sacudidor rotatorio a 220 rpm con un recorrido de 2" (5 cm) a 28°C, durante un periodo de 2 a 3 días.

5 Segunda siembra: Un inoculum al 2,5 % de la primera fase de siembra se agrega a un matraz que contiene un auto-lizado de levadura Fleischmann S-150 al 2 %, pH 7,0. El crecimiento en esta fase es característicamente ligero y la incubación, realizada como en la primera fase, no se prolonga más de 48 horas.

10 Etapas 3: Medio de producción

15 El medio de producción contiene, por litro de agua destilada: 30 g de solubles de destilería, 7,5 g de levadura seca primaria N.F. y 0,25 % en volumen/volumen de antiespumante Mobilpar-S. El medio es ajustado a pH 7,0 con una pequeña cantidad de solución concentrada de hidróxido sódico, dispensado en Erlenmeyer y tratado en autoclave durante 15 ó 20 minutos a 121°C. Después de enfriar, el medio recibe un inoculum al 2,5 % de la siembra obtenida en la Etapa 2. El tiempo de incubación puede variar entre unas 50 horas y 100 horas, pero se prefiere un periodo de incubación alrededor de 72 horas. El volumen de medio en cada matraz puede variar entre 30 y 50 ml pero rutinariamente se utilizan 40 ml. La proporción de inoculum puede variar entre 1 % y 5 % pero, en la práctica, generalmente se emplea un 2,5 %.

25

404618

- 6



1 Etapa 4: Determinación

5 Cuando la fermentación es completa, las células se separan por centrifugación y el caldo se diluye con regulador de fosfato, pH 7,0. La concentración de ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-(carbamoiloximetil)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en el caldo de fermentación es determinada por el método de ensayo biológico normal en disco. El organismo de ensayo empleado es Vibrio parcolans (ATCC 8461). En los caldos diluidos se sumergen unos discos de papel de filtro y se colocan sobre la superficie de unas  
10 placas Petri conteniendo agar, que han sido inoculadas con el organismo de ensayo Vibrio parcolans (ATCC 8461). También se colocan sobre estas placas Petri unos discos que han sido sumergidos previamente en soluciones patrones que contienen concentraciones conocidas de ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico. Los discos se incuban durante la noche a 28°C y se registran los diámetros de las zonas de  
15 inhibición. Se calcula la concentración de producto en el caldo fermentado por interpolación en una curva patrón que relaciona el diámetro de la zona con las concentraciones conocidas de soluciones patrón del producto. Mediante este procedimiento, se calcula que el Streptomyces lactam-  
20 durans MB-2908 produjo 78,6  $\mu$ g/ml de ácido 7 $\beta$ -(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-  
25

404618

-6



1 4-carboxílico en el proceso de fermentación modificado.

5 Etapa 5: Aislamiento

El caldo filtrado se ajusta a pH 7,0 con ácido clor-  
hídrico diluído y se hacen pasar 2900 ml a través de una  
columna que contiene 100 g de una resina cambiadora de  
anión fuertemente básica, con una matriz de estireno-divi-  
nilbenceno (Dowex 1 x 2, resina en el ciclo de cloruro) a  
10 ml/minuto. El disolvente agotado se recoge en fraccio-  
nes de 500 ml. La columna de resina se lava con agua y se  
eluye con una solución de cloruro amónico al 3 % en meta-  
nol al 90 %. El eluato se recoge en fracciones de 100 ml.  
Las fracciones agotadas se combinan, se ajusta el pH a 7,2-  
8,0 con hidróxido sódico diluído y se adsorbe en una resi-  
na cambiadora de anión fuertemente básica (100 g) con una  
matriz de estireno-divinilbenceno (Dowex 1 x 2, resina en  
el ciclo de cloruro) a 14 ml/minuto. La columna se lava  
con agua y se eluye con cloruro sódico acuoso al 5 %. El  
eluato se recoge en fracciones de 50 ml y se concentra. El  
concentrado se diluye hasta 500 ml, se ajusta desde pH 8,8  
a pH 2,0 con ácido clorhídrico diluído y se adsorbe sobre  
25 ml de una resina cambiadora de catión, fuertemente áci-  
da, del tipo de sulfonato, con una matriz de estireno-di-  
vinilbenceno (Dowex 50 x 2, resina en el ciclo de hidró-  
geno) a 2,5 ml/minuto. La columna se lava con 25 ml de  
agua y después se eluye con piridina al 2 % hasta que el

404618



1 pH del efluente de la columna asciende a 7 (54 ml). El  
eluito así obtenido se ajusta a pH 8,0 con hidróxido só-  
dico diluido y se concentra a vacío para separar la piri-  
dina y dar la sal monosódica de ácido 7β-(D-5-amino-5-car-  
5 boxivaleramido)-3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-car-  
boxílico.

Análisis elemental para  $C_{16}H_{21}N_4SO_9Na$ :

Calculado: C, 41,0; H, 4,5; N, 12,0; S, 6,8 %

Encontrado: C, 39,31; H, 4,76; N, 11,16; S, 6,46 %

10 Etapa B: Acido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxi-  
valeramido)-3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-3-cefem-  
4-carboxílico

15 Se disuelven 20,5 g de la sal monosódica de ácido  
7-(D-5-amino-5-carboxivaleramido)-3-carbamiloiloximetil-7-  
metoxi-3-cefem-4-carboxílico en una mezcla de 80 ml de áce-  
tona y 240 ml de solución acuosa al 10 % de fosfato dipotá-  
sico hidrógeno. A esta solución se añaden gota a gota 25 g  
(118 milimoles) de cloruro de tricloroetoxicarbonilo en  
80 ml de acetona. Durante la adición el pH de la solución  
20 se mantiene a 9,1 mediante la adición gradual de solución  
de hidróxido sódico 2,5 N. Al cabo de 30 minutos la mezcla  
se extrae con acetato de etilo, se despreja la capa de  
acetato de etilo y la capa acuosa se acidula a pH 2,5 con  
ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se  
25 extrae en acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato

404618 - 6.111



1 sódico y separar el disolvente a vacío, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite. Este producto crudo se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

5 Etapa C: Ester dibenzohidrílico de ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

10 A una solución de ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 500 ml de acetato de etilo se añaden 17 g de difenildiazometano en 200 ml de éter. Después de agitar la mezcla durante la noche, se extrae sucesivamente con soluciones de bicarbonato sódico y cloruro sódico. El disolvente se evapora de la solución seca para dar un producto crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Para la elución se utiliza una mezcla 2:1 de cloroformo y acetato de etilo. El material presenta una mancha única por cromatografía en capa delgada.

15 UV:  $\lambda_{\max}$  2650,  $\epsilon = 7000$  (CH<sub>3</sub>OH).

20 Etapa D: Ester dibenzohidrílico de ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleril)-(2-tienilacetil)amino]-3-carbamiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico

25 Se calienta a 47°C durante 16 horas una mezcla de 6,0 g (6,3 milimoles) de éster dibenzohidrílico de ácido 7-(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-

404618

- 6 -



1 carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico, 4,7 g  
(40 milimoles) de N-trimetilsiltrifluoracetamida, 3,42 ml  
5 (25 milimoles) de cloruro de 2-tienilacetilo y 50 ml de  
cloroformo. Después de separar el disolvente por evapora-  
ción, la mezcla de reacción cruda se extrae con hexano y  
se purifica de nuevo por cromatografía sobre 1 kg de gel  
de sílice utilizando acetato de etilo al 10 % en cloroformo  
como eluyente. El producto purificado presenta un espectro  
RMN satisfactorio.

10 UV:  $\lambda_{\text{max}}$  265,  $\epsilon = 5810$  (CH<sub>3</sub>OH) y presenta una mancha única  
por cromatografía en capa delgada.

Etapa E: Ester benzohidrílico de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

15 Se disuelven 4,2 g (3,8 milimoles) del éster dibenzohidrílico de ácido 7-[(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleril)-(2-tienilacetil)amino]-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de acetato de etilo y se añaden a una mezcla de 30 ml de solución acuosa al 90 % de ácido acético y 12 g de cinc en polvo. La mezcla  
20 se agita fuertemente durante 5 horas y media a la temperatura ambiente. Después se filtra el cinc y el exceso de ácido acético se separa por lavado con agua de la solución en acetato de etilo. El compuesto del título se aísla en  
25 la forma descrita anteriormente en la Etapa D. Se caracte-

404618



1 riza por cromatografía en capa delgada (7 % CH<sub>3</sub>OH en  
CHCl<sub>3</sub>:n-hexano 1:1) como un material de mancha única.

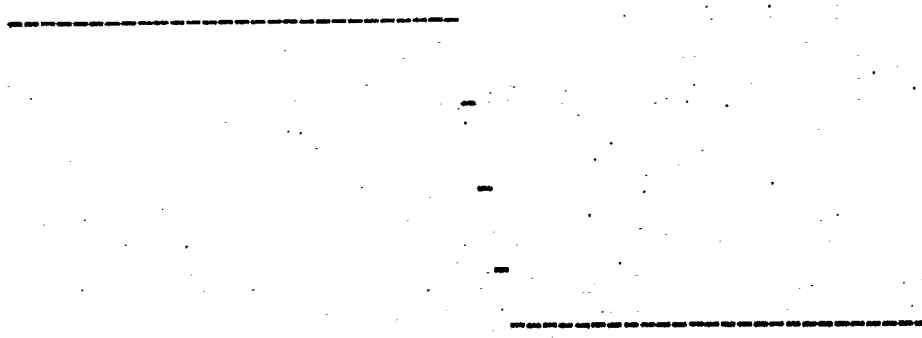
IR: (CHCl<sub>3</sub>) 1740, 1800 cm<sup>-1</sup>

UV:  $\lambda_{\max}$  263,  $\epsilon = 5800$ .

5 El término "Florisil" utilizado en esta memoria es  
el nombre comercial de un silicato magnésico activado.

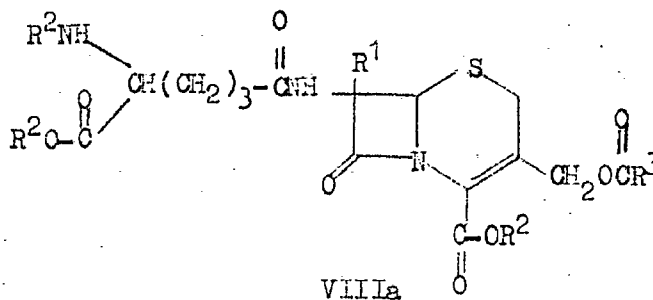
10 Siguiendo sustancialmente los procedimientos descri-  
tos en los Ejemplos 1 y 4, pueden ser preparados todos los  
productos aquí descubiertos por el nuevo procedimiento de  
esta invención. Así, sustituyendo el bromuro de hidrógeno  
del Ejemplo 1, Etapa B, por el ácido halohídrico apropiado  
o sustituyendo el fenol del Ejemplo 4, Etapa A, por un com-  
puesto apropiado que contenga un hidrógeno activo y siguien-  
do los respectivos procedimientos descritos en el Ejemplo 1,  
15 Etapas A-D y en el Ejemplo 4, Etapas A y B, pueden ser pre-  
parados todos los productos descritos en la Tabla I.

20 La siguiente ecuación, junto con la Tabla I, ilus-  
tra los materiales de partida y los intermediarios y pro-  
ductos que pueden ser preparados.





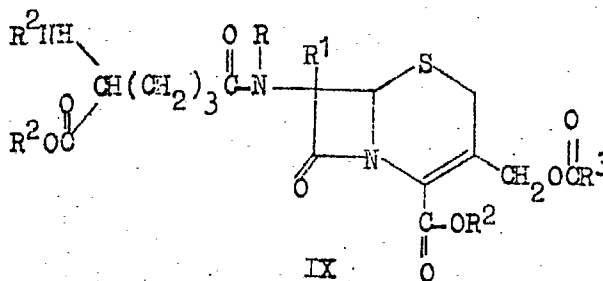
1



5

agente acilante/compuesto silílico

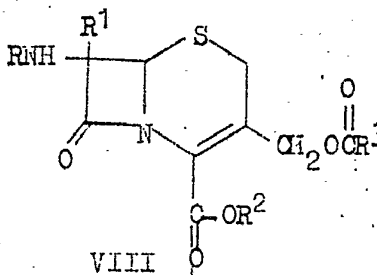
10



15

Separación del grupo protector y escisión de la cadena lateral de aminoadipóilo

20



25

agente isomerizante

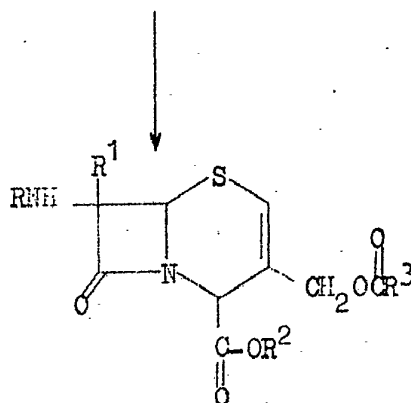
404618



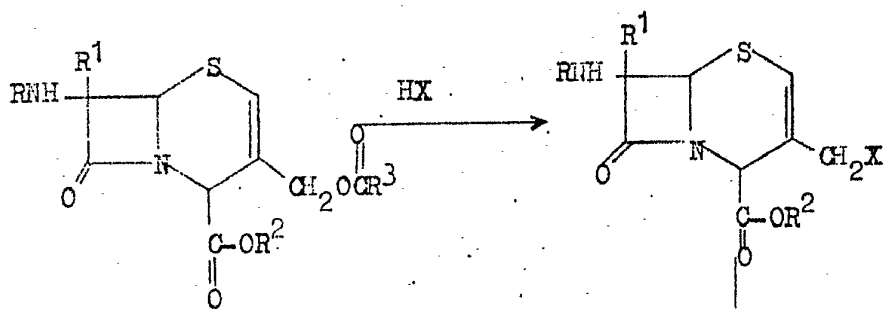
- 6

1

5



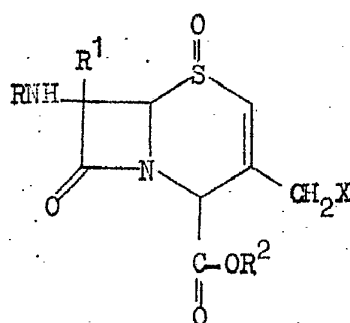
10



15

Oxidación

20



25



TABLA I

| Ej. nº | R | R <sup>1</sup>    | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | X  |
|--------|---|-------------------|---|------------------|--|
| 19     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CCl <sub>3</sub>   | -NH <sub>2</sub> | Cl   |
| 20     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                  | -NH <sub>2</sub> |  |
| 21     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | -NH <sub>2</sub> | -OC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 22     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH(φ) <sub>2</sub>   | -NH <sub>2</sub> |  |
| 23     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH(φ) <sub>2</sub>   | -NH <sub>2</sub> |  |
| 24     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH(φ) <sub>2</sub>   | -NH <sub>2</sub> | -C(=O)CF <sub>3</sub>                              |
| 25     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH(φ) <sub>2</sub>   | -NH <sub>2</sub> | I  |
| 26     |   | -OCH <sub>3</sub> | -CH(φ) <sub>2</sub>   | -CH <sub>3</sub> | Br   |

404618

- 6 JUL



1 Siguiendo sustancialmente los procedimientos descritos en los Ejemplos 14, 15, 16, 17 y 18, los ésteres de los ácidos 3-bromometil-7-acilamido-7-metoxi-3(y 2)-cefem-4-carboxílicos y sus correspondientes S-óxidos pueden ser convertidos en los ésteres de los ácidos 3-carbamiloimetil-7-acilamido-7-metoxi-3-(y 2)-cefem-4-carboxílicos y sus correspondientes S-óxidos.

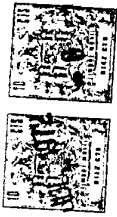
5 El procedimiento de los Ejemplos 16 y 17 puede ser empleado para preparar los productos de los Ejemplos 27-34. El procedimiento de los Ejemplos 15 y 18 puede ser empleado para preparar los productos de los Ejemplos 35-41. El procedimiento del Ejemplo 14, Etapa A, puede ser empleado para preparar el producto del Ejemplo 42.

10 El procedimiento de los Ejemplos 15 y 18 puede ser empleado para preparar los productos de los Ejemplos 35-41. El procedimiento del Ejemplo 14, Etapa A, puede ser empleado para preparar el producto del Ejemplo 42.

15 La siguiente ecuación, junto con la Tabla II, ilustra los procedimientos que pueden ser empleados para preparar los materiales de partida y el procedimiento empleado para preparar los productos de la Tabla II.

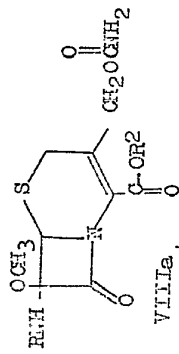
404618 - 6

1972

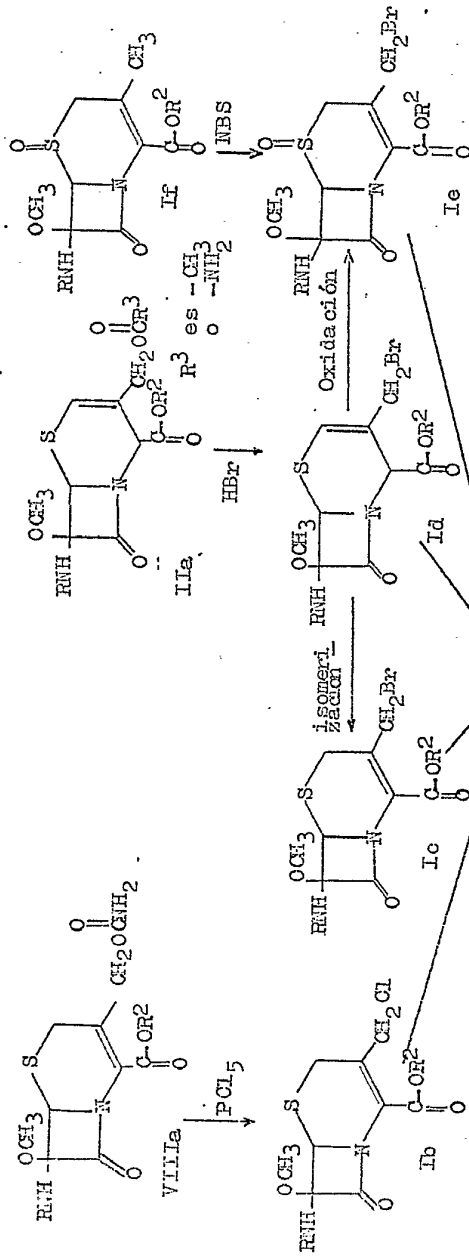


404618

1



5



10

15

20

25

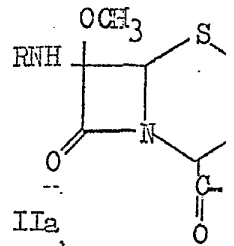
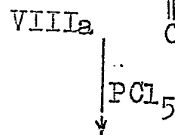
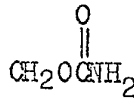
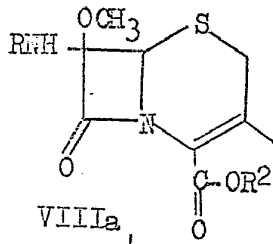
404618 - 6



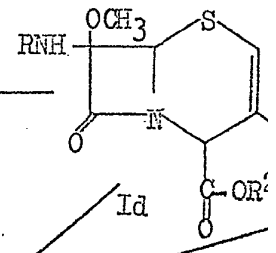
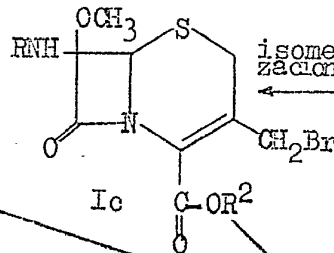
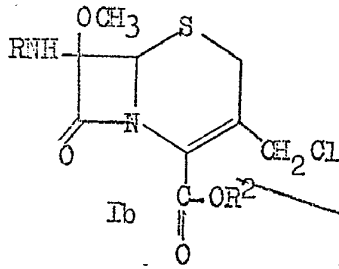
1972

1

5

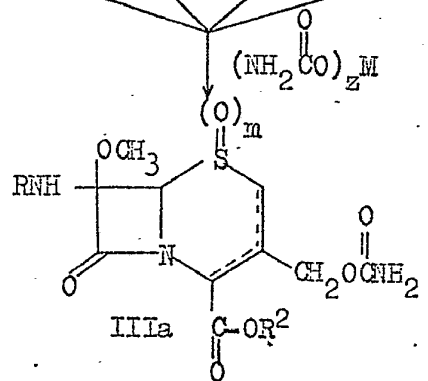


10



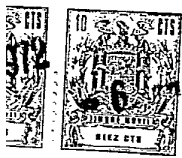
isomeri-  
zaci<sub>on</sub>

15



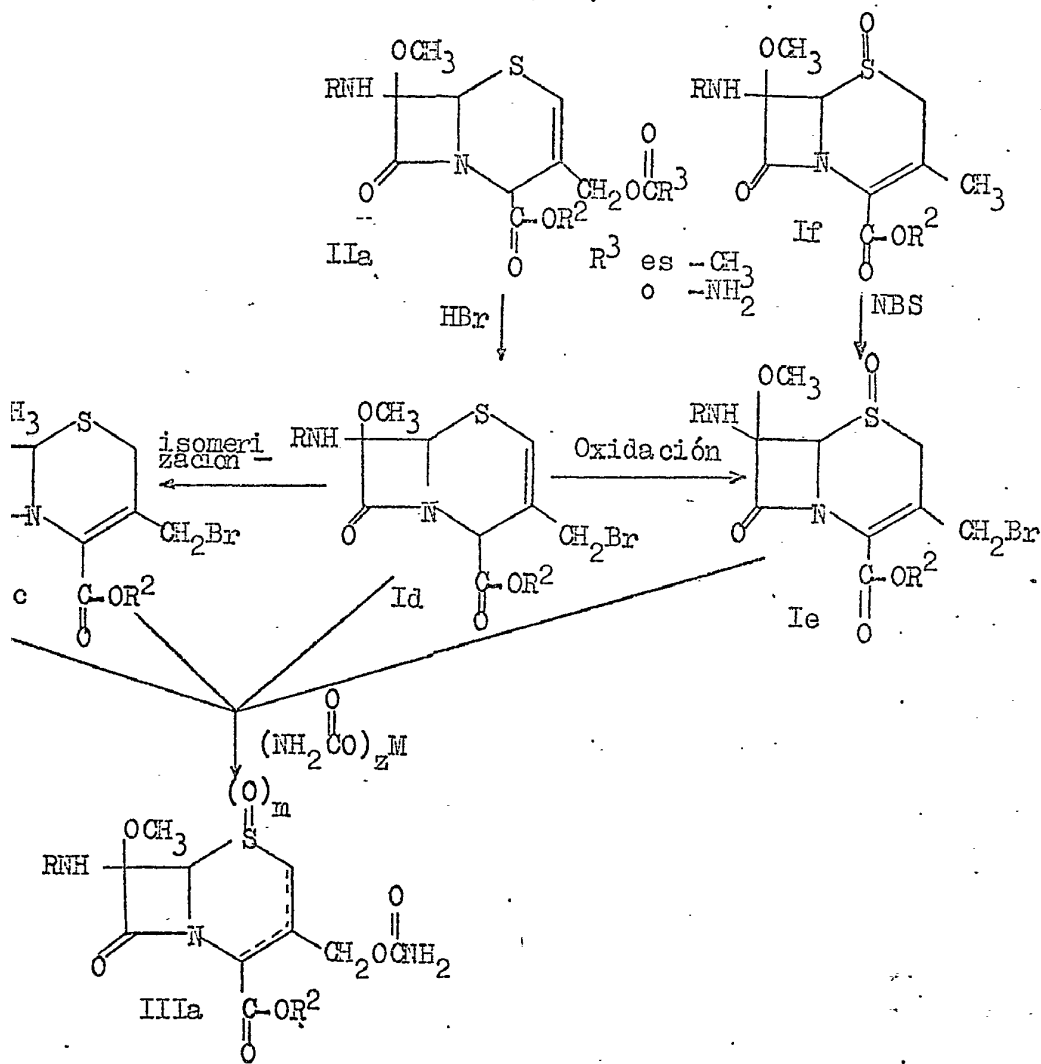
20

25



1972

404618



404618

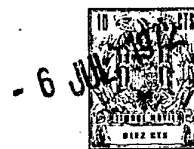


TABLA II

| Ej. nº       | R | R <sup>2</sup>       | M  | m | z | Posición del doble enlace |
|--------------|---|----------------------|----|---|---|---------------------------|
| 1<br>5<br>27 |   | -CCl <sub>3</sub>    | Ca | 1 | 2 | Δ <sup>3</sup>            |
| 28           |   | -CH2-                | Ca | 1 | 2 | Δ <sup>3</sup>            |
| 10<br>29     |   | -CH2-                | Na | 1 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 15<br>30     |   | -CH(φ) <sub>2</sub>  | K  | 1 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 31           |   | -CH(φ) <sub>2</sub>  | K  | 1 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 20<br>32     |   | -CH2OCH <sub>3</sub> | Ca | 1 | 2 | Δ <sup>3</sup>            |
| 33           |   | -CH(φ) <sub>2</sub>  | Na | 1 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 25<br>34     |   | -CH(φ) <sub>2</sub>  | K  | 1 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |



TABLA II (continuación)

| Ej. nº | R | R <sup>2</sup>                    | M  | m | z | Posición del doble enlace |
|--------|---|-----------------------------------|----|---|---|---------------------------|
| 35     |   | -CCl <sub>3</sub>                 | Ca | 0 | 2 | Δ <sup>3</sup>            |
| 36     |   | -CH2-                             | K  | 0 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 37     |   | -CH2-                             | Na | 0 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 38     |   | -CH(φ) <sub>2</sub>               | K  | 0 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 39     |   | -CH(φ) <sub>2</sub>               | Na | 0 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 40     |   | -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | Ca | 0 | 2 | Δ <sup>3</sup>            |
| 41     |   | -CH(φ) <sub>2</sub>               | Na | 0 | 1 | Δ <sup>3</sup>            |
| 42     |   | -CH(φ) <sub>2</sub>               | K  | 0 | 1 | Δ <sup>2</sup>            |

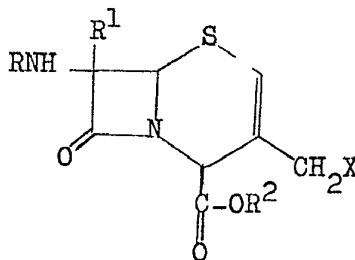


1 Los ejemplos son ilustrativos del nuevo método des-  
 crito; sin embargo, debe entenderse que la invención no  
 está limitada por los ejemplos específicos sino que abar-  
 ca todas las variantes y modificaciones comprendidas den-  
 5 tro de los límites de la discusión anterior y de las rei-  
 vindicaciones del apéndice.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
 ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de un és-  
 ter de ácido 3-metil sustituido-7-acilamido-7-metoxi (o  
 hidrógeno)-2-cefem-4-carboxílico, de fórmula:



20 donde R es acilo, R<sup>1</sup> es metoxi o hidrógeno; X es azido,  
 alcanoil(inferior)oxi, aroiloxi, monohidroxifenilo, poli-  
 hidroxifenilo o β-dicarbonilmetilo y R<sup>2</sup> es un grupo pro-  
 tector, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un  
 compuesto de fórmula:

25

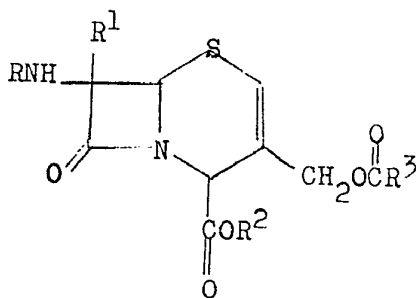
Seg

404618

10 JUN 1976



1



5

10 donde R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente y R<sup>3</sup> es amino o alquilo inferior, con un compuesto que contiene un hidrógeno activo de fórmula HX, donde X es el definido anteriormente, pudiendo realizarse esta reacción a una temperatura que oscila entre -70°C y 100°C aproximadamente en un disolvente inerte durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos a 25 horas, opcionalmente en presencia de un ácido no nucleófilo o de un ácido de Lewis.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un éster de un ácido 3-halometil-7-acilamido-7-metoxi(o hidrógeno)-2-cefem-4-carboxílico que consiste en tratar un éster de un ácido 3-carbamoiloximetil(o-3-alcanoil(inferior)oximetil-7-acilamido-7-metoxi(o hidrógeno)-2-cefem-4-carboxílico con un ácido halohídrico.

20

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el ácido halohídrico está seleccionado entre bromato de hidrógeno, cloruro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno.

25

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido no nucleofílico o de Lewis está seleccionado entre

404618

10 JUN



1 ácido perclórico, ácido benzosulfónico, ácido sulfúrico,  
ácido fosfórico, ácido polifosfórico, trifluoruro de boro,  
tricloruro de boro o cloruro de aluminio.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 3 para  
la preparación del éster benzohidrílico del ácido 3-bromome-  
til-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico  
que consiste en tratar con bromuro de hidrógeno el éster  
benzohidrílico del ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-  
tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico.

10 6, Un procedimiento según la reivindicación 3 para  
la preparación del éster dibenzohidrílico del ácido 7 $\beta$ -(D-  
5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(bromometil)-  
7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico que consiste en tratar con  
bromuro de hidrógeno el éster dibenzohidrílico del ácido 7 $\beta$ -  
15 (D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(car-  
bamoiloximetil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico.

20 7. Un procedimiento según la reivindicación 3 para la  
preparación del éster bencílico del ácido 3-bromometil-7-  
(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico que consiste en  
tratar con bromuro de hidrógeno el éster bencílico del ácido  
3-acetoximetil-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico.

25 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación del éster dibenzohidrílico del ácido 7 $\beta$ -(D-5-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(4-hidroxiben-  
cil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico que consiste en tratar

*PS*

404618



1 con fenol el éster dibenzohidrílico del ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico, en presencia de ácido perclórico.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación del éster dibenzohidrílico del ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-(2-etoxicarbonil-3-oxobutil)-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico que consiste en tratar con acetoacetato de etilo, en presencia  
10 de tridboruro de boro, el ácido 7 $\beta$ -(D-5-tricloroetoxicarbonilamino-5-carboxivaleramido)-3-carbamoiloximetil-7-metoxi-2-cefem-4-carboxílico. ;

15 10. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación del éster benzohidrílico del ácido 3 azidometil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico que consiste en tratar con ácido hidrazoico, en presencia de ácido perclórico, el éster benzohidrílico del ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxílico.

20 11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ESTER DE ACIDO 3-METIL SUSTITUIDO-7-ACILAMIDO-7-METOXI(OHIDROGENO)-2-CEFEM-4-CARBOXILICO.

25

404618



JUN. 1975

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 6 Julio 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25