

REF.: BB-S226 (SYL364X)

418293



Int. Cl.: ~~S0~~ A61K;C07D

NUMERO 418.293

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BRISTOL-MYERS COMPANY

RESIDENCIA: 345 Park Avenue, NEW YORK, N.Y., USA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE AGENTES ANTIBACTERIANOS.

Prioridad: Patentes estadounidenses n.º 284.792 del 30-8-72 y
n.º 286.793 del 6-9-72

l.a.

418293-



1975

1 Esta invención se refiere a ciertos nuevos derivados
de ácido 7-acilaminocefalosporánico 3-tiolado que han resul-
tado ser valiosos como agentes antibacterianos, como suplemen-
tos nutritivos en piensos para animales, como agentes para el
5 tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno y como agentes
terapéuticos en el ganado aviar y animales, incluido el hom-
bre, en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas
por muchas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Más es-
pecialmente, esta invención se refiere al ácido 7-(o-aminometil-
10 tilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-
3-cefem-4-carboxílico, al ácido 7-(o-aminometilfenilpropiona-
mido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxílico, a los derivados dimetanosulfónicos de estos áci-
dos y a las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables y
15 a los ésteres fácilmente hidrolizables de los mismos. También
se incluyen dentro de esta invención el nuevo intermediario
ácido 7-amino-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico, que puede ser acilado en la forma aquí
descrita para producir los nuevos derivados de cefalosporina
20 activos de esta invención.

Existen muchas publicaciones relativas a los antibióti-
cos cefalosporínicos. A continuación citamos los conocimien-
tos más importantes en este campo.

25 El ácido 7-fenilacetamidocefalosporánico, también de-
nominado derivado N-fenilacetílico de 7-ACA, cefalorama,
PACA y aparentemente fenasporina, es muy conocido en la bi-
bliografía científica. Entre las publicaciones sobre la pre-
paración y/o propiedades de este compuesto, con o sin sustitu-
yentes en el anillo bencénico, y de los compuestos correspon-
dientes en los que el grupo 3-acetoximetilo ha sido sustituí-
30

418293

- 3 -



1 do por metilo, hidroximetilo y/o piridiniometilo, citaremos
las siguientes:

5 Chauvette, R.R. y colaboradores, "Chemistry of Cephalosporin
Antibiotics II. Preparation of a New Class of Antibiotics
and the Relation of Structure To Activity", Journal of the
American Chemical Society, 84, 3401-3402 (1962).

Chauvette, R.R. y colaboradores "Structure-Activity of Re-
lationships Among 7-Acylamidocephalosporanic Acids",
Antimicrobial Agents and Chemotherapy - 1962, 687-694.

10 Cocker, J.D. y colaboradores, "Cephalosporanic Acids. Part.
II. Displacement of the Acetoxi-group by Nucleophiles",
Journal of the Chemical Society, 5015-5031 (1965)

15 Cocker, J.D. y colaboradores, "Cephalosporanic Acids, Part.
IV. 7-Acylamidoceph-2-em-4-carboxylic Acids", Journal of
the Chemical Society, 1142-1151 (1966).

Culp. H.W. y colaboradores, "Metabolism and Absorption of the
7-(Phenyl-acetamido-1-C¹⁴)-Cephalosporanic Acid", Antimi-
crobial Agents and Chemotherapy - 1963, 243-246.

20 Jago, M., "Antibacterial Activity of Some Derivatives of
7-Aminocephalosporanic acid Against Staphylococcus Aureus
and Synergism Between these and Other Antibiotics", Brit.
J. Pharmacol., 22, 22-23 (1964).

25 Loder, B. y colaboradores, "The Cephalosporin C Nucleus (7-
Amino-cephalosporanic Acid) and some of its Derivatives",
Biochemical Journal, 79, 408-416 (1961).

Nishida, M. y colaboradores, "Studies on Microbial Degrada-
tion of Cephalosporin C. Derivatives II", The Journal of
Antibiotics, 21, 375-378 (1968).

30 Nishida, M. y colaboradores "Studies of Microbial Degrada-
tion of Cephalosporin C Derivatives I.", The Journal of



- 1 Antibiotics, 21, 165-169 (1968).
- Spencer, J.L. y colaboradores, "Chemistry of Cephalosporin
Antibiotics VIII. Synthesis and Structure-Activity Re-
lationships of Cephaloridine Analogues", Antimicrobial
5 Agents and Chemotherapy - 1966, 573-580.
- Stedman, R.J. y colaboradores, "7-Aminodesacetoxycephalos-
poranic Acid and its Derivatives", J. Med. Chem., 7(1),
117-119 (1964).
- Sullivan, H.R. y colaboradores, "Metabolism of Oral Cephalo-
10 thin and Related Cephalosporins in the Rat", Bioche-
mical Journal, 102, 976-982 (1967).
- Vymola, F. y colaboradores, "The Classification and Charac-
teristics of Cephalosporin Antibiotics I. Systematic
Study of the Quantitative Sensitivity of Some Pathogenic
15 Microorganisms to Cephaloridine", Journal of Hygiene,
Epidemiology, Microbiology and Immunology, 10, 180-189
(1966).

Se han citado otros muchos derivados 7-acílicos del
ácido 7-aminocefalosporánico en la bibliografía de patentes,
20 entre los que se encuentran los ácidos 7-[4-(α -aminoalquil)-
fenilacetamido]cefalosporánicos (patente estadounidense
3.382.241), ácido 7-[(p-aminofeniltio)acetamido]cefalospo-
ránico (patente estadounidense 3:422.100), ácidos 7-(halofe-
niltioacetamido)cefalosporánicos (patente estadounidense
25 3.335.136) y el número casi ilimitado de variaciones de es-
tos compuestos abarcado por las fórmulas genéricas (y fre-
cuentemente no descrito de ninguna otra manera) de patentes
tales como la holandesa 69/02013 (Farmdoc 39.172). El ácido
30 7-(p-aminofenilacetamido)cefalosporánico está descrito en la
patente estadounidense 3.422.103, así como el correspondien-

418293

- 5 -



1 te derivado N-tritilico; véase también la patente japonesa
2712/67 (Farmdoc 25.406).

5 La patente estadounidense 3.219.662 incluye reivin-
dicaciones de compuestos de estructura $R-CH_2-CO-ACA$, donde R
es fenilo, nitrofenilo (especialmente para-nitro), clorofe-
nilo, alquifenilo y alcoxifenilo y los correspondientes com-
puestos fenoxi y sustituidos y para todos estos los corres-
pondientes compuestos en los que el grupo 3-acetoximetilo
10 ha sido sustituido por un grupo 3-piridinometilo. Un grupo
más amplio de estos compuestos, incluida la serie en la que
R es feniltio y también los compuestos donde R es bencilo,
[es decir, ácido 7-(β -fenilpropionamido)cefalosporánico], al-
coxibencilo, alcanoiloxibencilo, aminobencilo, etc., están
descritos, por lo menos genéricamente, para uso como materia-
15 les de partida en las patentes inglesas 1.012.943 y
1.153.421 (Farmdoc 23.984) y asimismo en la patente inglesa
1.001.478 y en la patente estadounidense 3.280.118. Otros
ácidos 7-fenilacetamidocefalosporánicos que contienen susti-
tuyentes sobre el anillo bencénico, incluidos los grupos hi-
droxi y amino, están descritos como materiales de partida en
20 las patentes inglesas 1.082.943 y 1.082.962.

La patente estadounidense 3.341.531 describe los áci-
dos 7-(o-, m- y p-carboxamidometilfenilacetamido)cefalosporá-
nicos y sus betaínas. Una variedad de ácidos 7-(halo- dihalo-
25 nitro- y halonitro-fenilacetamido)cefalosporánicos está ci-
tada como materiales de partida para reacción con ciertos
nucleófilos en la patente estadounidense 3.431.259 (Farmdoc
27.715). Otros ácidos (7-fenilacetamido)cefalosporánicos con
diversos sustituyentes en el anillo bencénico, se encuentran
30 descritos en la patente japonesa 2712/67 (Farmdoc 25.406),

418293-



1 japonesa 26.105/69 (Farmdoc 40.860), inglesa 1.178.471
 (Farmdoc 27.715), véase también la patente holandesa 67/00906
 y japonesa 25.785/69 (Farmdoc 40.847).

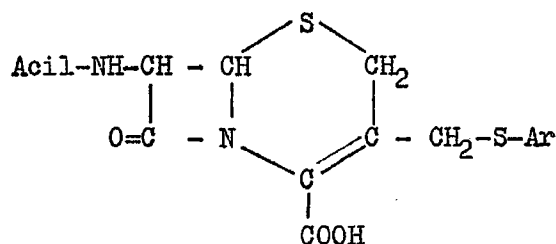
5 La sustitución del grupo 3-acetoxi de una cefalosporina por diversos tioles heterocíclicos ha sido descrita en:

a) patente sudafricana 70/2290 [véase también la
 patente holandesa 70/05519 (Farmdoc 80.188 R)] donde las ca-
 denas laterales son, por ejemplo, 7- α -aminofenilacetamido y
 los tioles heterocíclicos típicos son 2-metil-1,3,4-tiadia-
 10 zol-5-tiol y 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiol y

b) patente estadounidense 3.516.997, donde las ca-
 denas laterales en la posición 7 presentan estructuras tales
 como $R^3-(alq)_m-CO-NH-$ y $R^3-S-(alq)_m-CO-NH-$, donde R^3 puede
 ser numerosos heterociclos aromáticos y entre los numerosos
 15 tioles heterocíclicos en la posición 3 se encuentran, por
 ejemplo, el 1-metil-tetrazol-5-tiol y el 2-metil-1,3,4-tia-
 diazol-5-tiol y

c) patente estadounidense 3.563.983.

20 Diversas cefalosporinas, incluida la cefalosporina O
 a veces, se han hecho reaccionar con mercaptanos aromáticos
 nucleofílicos para producir compuestos de estructura:



25
 30 En la patente estadounidense 3.278.531, Ar es feni-
 lo o ciertos fenilos sustituidos o ciertos anillos heterocí-
 clicos aromáticos citados, por ejemplo en la columna 5. Se

418293⁻⁷



12/6

1 describen unos nucleófilos similares, v.g. 2-mercaptopirimi-
dinas, en la patente estadounidense 3.261.832 y en la patente
inglesa 1.101.422 así como en la patente estadounidense
3.479.350 y 3.502.665, todas ellas concedidas a Glaxo. Un
5 descubrimiento paralelo se encuentra en la patente inglesa
1.109.525 de Giba, por ejemplo en la definición "h" de R³.
Otros nucleófilos de este tipo han sido descritos por Fuji-
sawa en la patente belga 714.518 (Farmdoc 35.307); patente ho-
landesa 68/06129 y patente sudafricana 2695/68), en la paten-
10 te canadiense 818.501 (Farmdoc 38.845), en la patente inglesa
1.187.323 (Farmdoc 31.936; patente holandesa 67/14.888) y
especialmente en la patente estadounidense 3.516.997 (Farmdoc
34.328; patente holandesa 68/05179) que incluye el compuesto
denominado cefazolina, que contiene una cadena lateral de te-
15 trazolilacetilo sobre el grupo 7-amino y un grupo 5-metil-tia-
diazoliltiométilo en la posición 3, que está descrita con cier-
to detalle en la bibliografía científica, v.g. en Antimicro-
bial Agents and Chemotherapy-1969, American Society for Mi-
crobiology, Bethesda, Maryland, en las páginas 236-243 y en
20 J. Antibiotics (Japón) 23(3), 131-148 (1970).

Más recientemente, se ha descrito la sustitución del
grupo 3-acetoxi de una cefalosporina por diversos tioles he-
terocíclicos en la patente estadounidense 3.536.983 y en la
patente holandesa 70/05519 (Farmdoc 80.188 R) donde las ca-
25 denas laterales son, por ejemplo 7- α -aminofenilacetamido y
los tioles heterocíclicos típicos son 2-metil-1,3,4-tiadia-
zol-5-tiol y 1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiol; este último co-
rresponde a la patente estadounidense 3.641.021 concedida el
8 de Febrero de 1972 sobre una solicitud presentada el 18 de
30 Abril de 1969. Otras descripciones similares se encuentran en

418293



NOV 1976

1 La 6-mercaptopirazolo [4,5-b]piridazina ha sido descrita por B. Stanovnik y colaboradores, J. Org. Chem. 35(4), 1138-1141 (1970) como compuesto 8 (R=H) bajo el nombre de 6-mercaptopirazolo [1,5-b]piridazina.

5 La bibliografía contiene varias descripciones de los metanosulfonatos de antibióticos. Así, la patente belga 742.728 (Farmdoc 41.466 R) descubre el monometanosulfonato de ampicilina. Las patentes estadounidenses 3.268.508 y 3.295.246 describen la conversión de uno o más de los cuatro
10 grupos amino libres de la kanamicina en el derivado metanosulfónico. El metanosulfonato de bacitracina sódica ha sido descrito en la patente estadounidense 3.205.137 y en cuanto a la neomicina, véase J. Antibiotics (Japón) 12, 114-115 (1959). El antibiótico inyectable colistimetato (comercializado por
15 Warner-Chilcott como "Coly-Mycin") es la sal sódica del metanosulfonato de colistina; el Merck Index cita a Koyama y colaboradores, patente japonesa 4898 (1957). El colistimetato ha sido revisado con detalle en las páginas 315-320 de la 26 edición del U.S. Dispensatory, J.B. Lippincott Company,
20 Philadelphia, Penna. Se describe como sal pentasódica del derivado de penta(ácido metanosulfónico) de la Colistina A, en las páginas 621-622 de la Farmacopea de Estados Unidos XVII. La patente estadounidense 2.599.950, en su Ejemplo VIII, describe el "Compuesto de Polimixina - formaldehído - bisulfito sódico". Véase también las patentes inglesas
25 874.028, 902.992 y 896.774 y la patente japonesa 15.948/61.

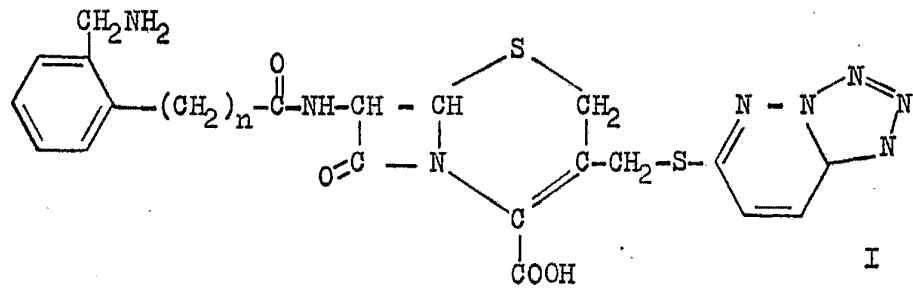
Esta invención se refiere a los compuestos anfóteros de fórmula:

30

418293⁻¹⁰⁻



NOV. 1975



10

donde n es 1 ó 2, que existen fundamentalmente en forma de zwitterión y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, incluida la sal sódica del dimetanosulfonato y sus ésteres fácilmente hidrolizables.

15

Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables antes citadas incluyen las sales no tóxicas de ácidos carboxílicos, v.g. las sales metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, calcio y amonio, la sal amónica y las sales de amonio sustituido, v.g. sales de aminas no tóxicas como las trialquilaminas, tales como trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, deshidroabietilamina, N,N'-bi-deshidroabietiletilendiamina, N-alkuil(inferior)piperidina, v.g. N-etilpiperidina, y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina; y las sales no tóxicas de adición de ácido de los mismos (es decir, las sales del grupo amina) incluidas las sales de adición de ácidos minerales como hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, sulfamato y fosfato y las sales de adición de ácidos orgánicos como maleato, acetato, citrato, oxalato, succinato, benzoato, tartrato, fumarato, malato, mandelato, ascorbato y similares.

20

25

30

Las sales especialmente preferidas de los compuestos anfóteros de esta invención son las sales de dimetano-



NOV 1975

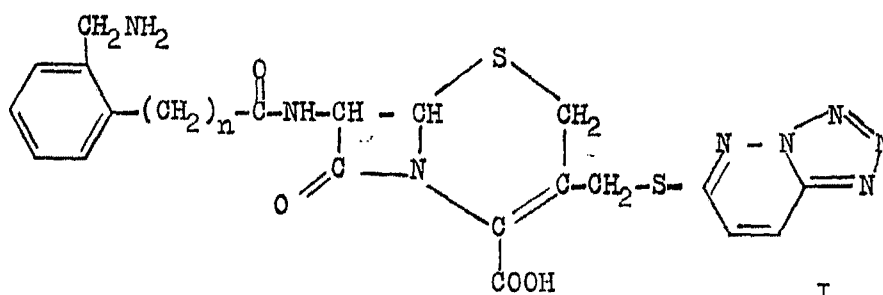
418293

1 sulfonato sódico. Como estas sales son solubles en agua, re-
sultan especialmente útiles en la preparación de formulacio-
nes inyectables.

5 También están incluídos en esta invención los compues-
tos (empleados como intermediarios o como precursores metabó-
licos) en los que el grupo amino está "bloqueado" por sustitua-
yentes tales como terc-butoxicarbonilo, carbobenciloxi, formi-
lo, o-nitrofenilsulfenilo, β, β, β -tricloroetoxicarbonilo, 4-oxo-
10 2-pentenil-2,1-carboetoxi-1-propenilo-2 y similares. Están es-
pecialmente incluídos los grupos de bloqueo tales como las
cetonas (especialmente acetona) y los aldehidos (especialmen-
te formaldehido y acetaldehido), descritos, por ejemplo, en
las patentes estadounidenses 3.198.804 y 3.347.851 y los β -ce-
toésteres y las β -dicetonas descritos, por ejemplo, en la pa-
15 tente estadounidense 3.325.479 y las β -cetoamidas descritas
en la patente japonesa 71/24.714.

De acuerdo con esta invención, también se proporciona
un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmu-
la:

20



25

donde n es 1 ó 2, y las sales no tóxicas y farmacéuticamente
aceptables y los ésteres fácilmente hidrolizables de los mis-
mos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula:

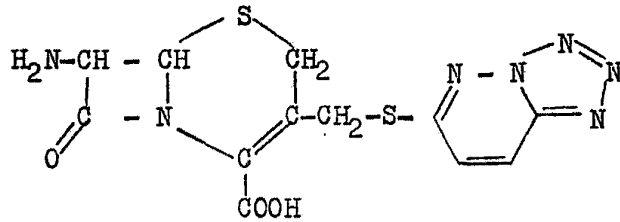
30

418293



NOV. 1971

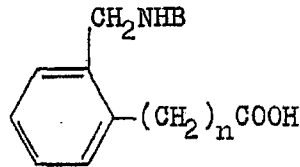
1



II

5

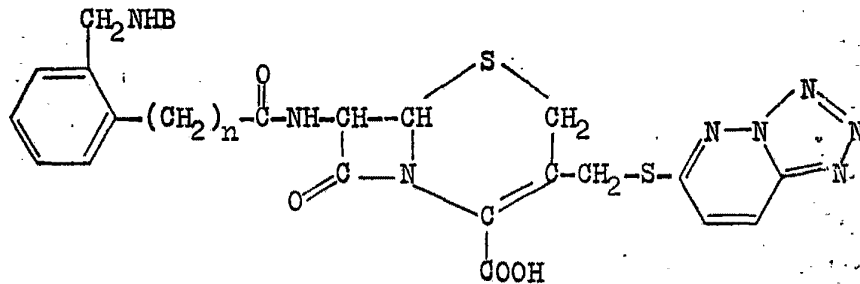
o una sal o un éster fácilmente hidrolizable del mismo, con un derivado acilante de un ácido de fórmula



III

10

donde B representa un grupo protector del amino y n es el descrito anteriormente, para producir un compuesto de fórmula:



15

donde B y n son los definidos anteriormente, o una sal o un éster fácilmente hidrolizable del mismo y posteriormente separar el grupo B protector del amino para obtener el compuesto deseado de fórmula I o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable o un éster fácilmente hidrolizable del mismo.

20

Los compuestos anfóteros de esta invención se preparan copulando con un ácido 7-aminocefalosporánico 3-tiolado particular, designado por II, es decir, el ácido 7-amino-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, o una sal o un éster fácilmente hidrolizable del mismo (incluidos, aunque no limitándose solamente a ellos, los de la patente estadounidense 3.284.451 y patente inglesa

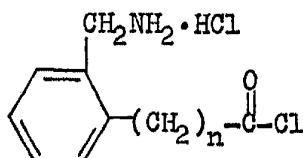
25

30

418293



1 1.229.453 y cualquiera de los ésteres silíficos descritos en
la patente estadounidense 3.249.622 para uso con el ácido
7-aminopenicilánico y empleados en la patente inglesa
1.073.530 y especialmente los ésteres pivaloiloximetílico,
5 acetoximetílico, metoximetílico, acetónílico, fenacílico,
p-nitrobencílico y β, β, β -tricloroetílico), con un ácido de
fórmula III o su equivalente funcional como agente acilante
de un grupo amino primario. Después de la copulación, el gru-
po B de bloqueo del amino se separa para obtener el producto
10 deseado. En la fórmula III, B representa un grupo de bloqueo
del tipo empleado en la síntesis de péptidos o en cualquiera
de las numerosas síntesis de ampicilina, cefaloglicina o ce-
falexina a partir de 2-fenilglicina. Los grupos de bloqueo
especialmente valiosos son el protón, como en un compuesto de
15 fórmula



20 o una β -dicetona o un β -cetoéster como en la patente inglesa
1.123.333 y en las patentes estadounidenses 3.325.479 y
3.316.247, v.g. acetoacetato de metilo, o una β -cetoamida
como en la patente japonesa 71/24.714 (Farmdoc 47.321 S), en
cuyo caso el ácido que contiene el grupo amino bloqueado es
25 convertido preferiblemente en un anhídrido mixto, por ejemplo
con cloroformiato de etilo, antes de la reacción con el com-
puesto II o con una sal del mismo, para formar el producto
deseado I después de separar el grupo de bloqueo.

30 A continuación, los grupos de bloqueo utilizados so-
bre el grupo amino libre del ácido de la cadena lateral duran-

418293



NOV 10 1975

1 te su copulación con el compuesto II, se separan para formar
los productos de esta invención; v.g. el grupo terc-butoxi-
carbonílico puede ser separado por tratamiento con ácido fórmico o con ácido trifluoroacético, el grupo carbobenciloxi
5 puede ser separado por hidrogenación catalítica, el grupo
2-hidroxi-1-naftocarbonilo puede ser separado por hidrólisis
ácida, el grupo tricloroetoxicarbonilo puede ser separado por
tratamiento con cinc en polvo en ácido acético glacial y el
grupo 1-carboetoxi-1-propenilo-2 es separado preferiblemente
10 por tratamiento con ácido fórmico. Evidentemente, pueden utilizarse otros grupos de bloqueo funcionalmente equivalentes
para proteger el grupo amino y estos grupos se consideran dentro de los límites de esta invención.

15 Así, en relación con el ácido de fórmula III que se
ha de utilizar para copularse con el compuesto II, los equivalentes funcionales incluyen los correspondientes anhídridos,
comprendidos los anhídridos mixtos y especialmente los anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos más fuertes como
los monoésteres alifáticos inferiores del ácido carbónico o
20 los ácidos alquil y arilsulfónicos y de ácidos con mayor impedimento estérico como el ácido difenilacético. Además, puede utilizarse una azida de ácido o un éster o tioéster activos (v.g. con p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenol, tiofenol y ácido tioacético) o bien el propio ácido libre puede ser copulado con el compuesto II después de haber hecho reaccionar
25 primero dicho ácido libre con cloruro de N,N'-dimetilclorformiminio [véase la patente inglesa 1.008.170 y Novak y Weichet, Experientia XXI, 6, 360 (1965)]; puede hacerse uso
de enzimas o de un N,N'-carbonil-di-imidazol o un N,N'-carbonil-ditriazol (véase la memoria de la patente sudafricana
30

-15 -
418293



1 63/2684) o un reactivo de carbo-di-imida [especialmente N,N'-
d ciclohexil-carbo-di-imida, N,N'-di-isopropil-carbo-di-imida
o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)carbo-di-imida]; [véase
Sheehan y Hess, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1067 (1955)], o de
5 un reactivo de alquililamina [véase R. Buijle y H.G. Viehe,
Angew. Chem. International, 3ª edición, 582 (1964)], o de un
reactivo de sal de isoxazolio [véase R.B. Woodward, R.A.
Olofson y H. Mayer, J. Amer. Chem. Soc., 83, 1010 (1961)],
o de un reactivo de cetinimina [véase C.L. Stevens y M.E.
10 Mond, J. Amer. Chem. Soc., 80, (4065)].

Otro equivalente del cloruro de ácido es la azolida
correspondiente, es decir, una amida del ácido correspondien-
te cuyo nitrógeno amídico forma parte de un anillo casi aro-
mático de cinco miembros que contiene por lo menos dos átomos
15 de nitrógeno, es decir, imidazol, pirazol, los triazoles,
bencimidazoles, benzotriazol y sus derivados sustituidos. Co-
mo ejemplo del método general para la preparación de una azo-
lida, se hace reaccionar N,N'-carbonil-di-imidazol con un
ácido carboxílico en proporciones equimoleculares, a la tempe-
20 ratura ambiente, en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilfor-
mamida o un disolvente inerte similar, para formar la imida-
zolida del ácido carboxílico con un rendimiento prácticamente
cuantitativo y con liberación de dióxido de carbono y un mol
de imidazol. Los ácidos dicarboxílicos forman di-imidazolidas,
25 El subproducto imidazol precipita y puede ser separado y la
imidazolida aislada, pero esto no es esencial. Los métodos
para poner en práctica estas reacciones y producir una cefa-
losporina y los métodos empleados para aislar la cefalospori-
na así producida son muy conocidos en la técnica.
30



NOV. 1975

1

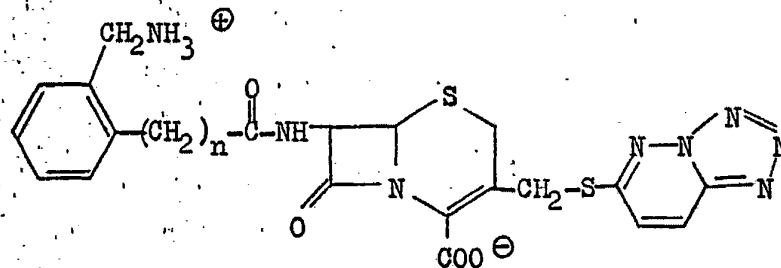
Anteriormente hemos mencionado el uso de enzimas para copular el ácido libre con su grupo amino bloqueado con el compuesto II. Dentro de estos procedimientos están incluidos el uso de un éster, v.g. el éster metílico, de ese ácido libre con enzimas proporcionadas por diversos microorganismos, v.g. las descritas por T. Takahashi y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc., 94(11), 4035-4037 (1972) y by T. Nara y colaboradores, J. Antibiotics (Japón) 24(5), 321-323 (1971).

5

10

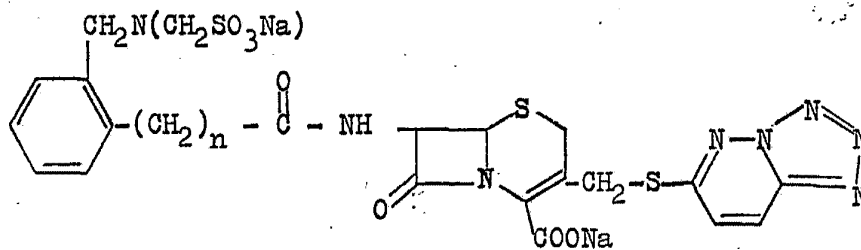
Una vez completadas las reacciones de copulación y desbloqueo antes descritas, los productos zwitteriónicos de fórmula:

15



pueden ser convertidos, si se desea, en las sales de dimetanosulfonato sódico de fórmula:

20



25

La conversión del ácido cefalosporánico zwitteriónico en los derivados dimetanosulfónicos puede realizarse por métodos conocidos en la técnica. Un método preferido consiste en hacer reaccionar el zwitterión con formaldehído-bisulfito sódico (o una fuente del mismo, por ejemplo bisulfito sódico y formalina) y agua, en presencia de una base sódica fuerte, v.g. 2-etilhexanoato sódico. La mezcla anterior

30

418293



NOV 1970

1 se calienta por encima de la temperatura ambiente, v.g. por
encima de 40°C y preferiblemente entre 40 y 45°C, durante un
breve periodo de tiempo hasta que se ha producido una solu-
ción del producto deseado. El producto se recupera en forma
5 sólida por precipitación, v.g. por adición de un disolvente
soluble en agua, prácticamente anhidro, que es preferiblemen-
te un alcohol como etanol o isopropanol. Alternativamente,
los productos zwitteriónicos pueden ser convertidos por mé-
todos conocidos en sales no tóxicas y farmacéuticamente acep-
tables o en ésteres fácilmente hidrolizables.

10

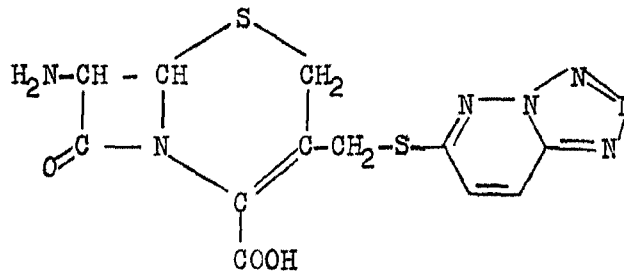
Resultará evidente para los expertos en esta técni-
ca que los compuestos de fórmula I pueden ser preparados tam-
bién acilando primero el ácido 7-aminocefalosporánico o una
sal del mismo con el ácido de la cadena lateral de la posi-
15 ción 7 deseada o con su equivalente funcional, seguido de
desplazamiento del grupo 3-acetoxi con 6-mercaptotetrazolo
[4,5-b]piridazina para obtener el producto deseado. Este pro-
cedimiento alternativo está incluido también dentro de esta
invención.

15

20

De acuerdo con este invento, también se proporciona
un procedimiento para la preparación del nuevo compuesto de
fórmula:

25



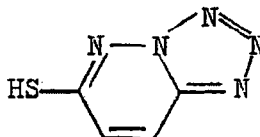
30

o una sal o un éster fácilmente hidrolizable del mismo, cuyo
procedimiento consiste en hacer reaccionar el ácido 7-amino-

4182931⁻¹⁸

1975

1 cefalosporánico o una sal del mismo con el tiol de fórmula:



5 o una de sus sales, preferiblemente una sal sódica o potásica y, si se desea, convertir por métodos conocidos el ácido 7-amino-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico así producido en una sal o éster fácilmente hidrolizable del mismo.

10 El desplazamiento de un grupo éster, v.g. del grupo 3-acetoxi del ácido 7-aminocefalosporánico, por un grupo tiol es una reacción muy conocida y puede efectuarse en una solución acuosa en presencia de una base débil, como bicarbonato sódico. El desplazamiento se efectúa preferiblemente a una

15 temperatura comprendida entre unos 50 y 100°C.

El ácido 7-amino-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico intermedio es útil en la preparación de las 7-acilaminocefalosporinas activas como las de

20 fórmula I.

En el tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre, los compuestos de esta invención se administran parenteralmente, por procedimientos convencionales para la administración de antibióticos, en una proporción que oscila aproximadamente entre 5 y 200 mg/kg/día y preferiblemente entre

25 unos 5 y 20 mg/kg/día, en dosis fraccionadas, v.g. tres o cuatro veces al día. Se administran en forma de dosis unitarias que contienen, por ejemplo, 125, 250 ó 500 mg de ingrediente activo, con vehículos o excipientes adecuados, fisiológicamente aceptables. Las dosis unitarias se encuentran en

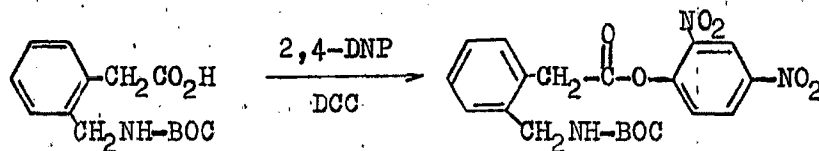
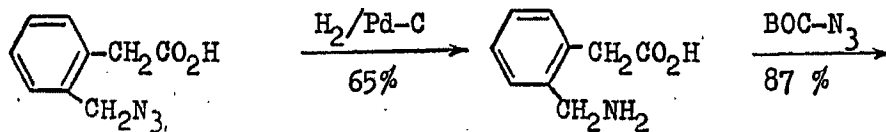
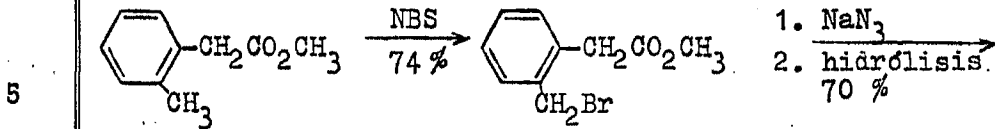
30

41-8293



1 forma de preparados líquidos como soluciones o suspensiones.

MATERIALES DE PARTIDA



o-Bromometilfenilacetato de metilo

15 Se calienta a reflujo durante 2 horas, mientras se irradia con una fuente luminosa de 750 vatios, una mezcla de 82,0 g (0,50 moles) de o-metilfenilacetato de metilo, 89,0 g (0,50 moles) de N-bromosuccinimida, 1,0 g de peróxido de benzoilo y 800 ml de tetracloruro de carbono. La succinimida se separa por filtración, el disolvente se separa del filtrado y el residuo se destila a vacío para dar 90,1 g (74 %) de producto, p.e. 95-105° (0,4 mm); RMN (CCl_4): singletes a τ 2,85 (4H), 5,50 (2H), 6,31 (2H) y 6,38 (3H).

Acido o-azidometilfenilacético

25 Se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de 90,1 g (0,371 moles) de o-bromometilfenilacetato de metilo, 26,0 g (0,40 moles) de azida sódica y 750 ml de acetona acuosa al 10 %. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se trata con 300 ml de éter y 100 ml de agua. El o-azidometilfenilacetato de metilo crudo (74,8 g)

30

418293



1 obtenido después de secar y concentrar la solución etérea,
se disuelve en 150 ml de metanol. Esta solución se enfría en
hielo y se trata con 150 ml de hidróxido sódico metanólico
3 N. La mezcla se deja a la temperatura ambiente durante 1 ho-
5 ra, después se concentra a sequedad y el residuo se disuelve
en agua. Se acidula la solución acuosa, se recoge el producto
por filtración, se seca y recristaliza de acetato de etilo -
n-hexano para dar 49,5 g (70 %) del ácido, p.f. 116-118°;
RMN (CDCl₃): singletes definidos a τ 2,75 (4H), 5,63 (2H) y
10 6,28 (2H); ν Nujol 2100 y 1700 cm⁻¹.

max
Análisis para C₉H₉N₃O₂:

Calculado: C, 56,53; H, 4,75; N, 21,98

Encontrado: C, 56,37; H, 4,65; N, 21,74

Acido o-aminometilfenilacético

15 Se hidrogena a 30 psi (2,1 kg/cm²), durante 3,5 horas,
una mezcla de 9,6 g (0,050 moles) de ácido o-azidometilfenil-
acético, 2,5 g de paladio al 10 % en carbón, 150 ml de meta-
nol y 50 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se filtra la mezcla,
se concentra a presión reducida hasta un volumen de 30 ml
20 aproximadamente y se extrae con éter. Del extracto etéreo se
recuperan 1-2 g de material de partida impuro. La solución
acuosa se ajusta a pH 5,0 con hidróxido amónico diluido y se
enfría en hielo. El precipitado sólido blanco se recoge por
filtración, se lava sucesivamente con agua de hielo, metanol
25 y éter y se seca a vacío sobre P₂O₅; rendimiento: 5,4 g
(65 %), p.f. 179-181° (desc.); RMN (CF₃CO₂H) τ , 2,54 (s, 4H),
5,48 (q, 2H) y 6,00 (s, 2H).

Acido o-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacético

30 Se añaden 14,4 g (0,143 moles) de trietilamina a una
suspensión enfriada con hielo de 10,3 g (0,0624 moles) de

418293



1 ácido o-aminometilfenilacético en 100 ml de agua, seguido de
la adición de una solución de 11,4 g (0,080 moles) de terc-
butoxicarbonilazida en 75 ml de tetrahidrofurano. La mezcla
de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 16 ho-
5 ras y después se separa la mayor parte del tetrahidrofurano
a presión reducida. La solución acuosa se lava con éter, se
cubre con 125 ml de acetato de etilo y, enfriando con hielo,
se lleva a pH 3,5 con ácido clorhídrico diluído. La solución
en acetato de etilo se seca, se concentra y el residuo sólido
10 se recristaliza de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y n-he-
xano para dar 14,4 g (87 %) de agujas blancas, p.f. 114-116°.

Análisis para $C_{14}H_{19}NO_4$:

Calculado: C, 63,39; H, 7,22; N, 5,28

Encontrado: C, 63,44; H, 7,21; N, 5,42.

15 o-terc-Butoxicarbonilaminofenilacetato de 2,4-dinitrofenilo

Se añaden 1,0 g (0,0050 moles) de N,N'-díciclohexil-
carbo-di-imida a una solución enfriada con hielo de 1,33 g
(0,0050 moles) de ácido o-terc-butoxicarbonilaminometilfenil-
acético y 0,92 g (0,0050 moles) de 2,4-dinitrofenol en 12 ml
20 de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se mantie-
ne a la temperatura ambiente durante 1 hora y después la N,N'-
díciclohexilurea precipitada se separa por filtración. El di-
solvente se separa del filtrado para dar el éster activo en
forma de aceite amarillo viscoso.

25 El ácido o-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacético
puede prepararse con rendimiento cuantitativo a partir de la
terc-butoxicarbonilazida y el aminoácido empleando trietilami-
na como base.

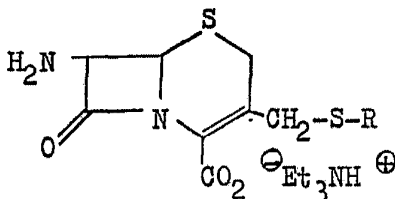
30 El BOC-aminoácido reacciona con cloruro de tionilo en
presencia de trietilamina (cloruro de metileno como disol-

418293



1 vente) o piridina (benceno como disolvente) para dar el cloruro de BOC-aminoacilo que puede ser directamente copulado con el compuesto de fórmula

5



10

donde R tiene el significado dado anteriormente, en solución en cloruro de metileno y en presencia de trietilamina. El grupo protector puede ser separado posteriormente por tratamiento con ácido trifluoroacético frío.

15

Se suspenden exactamente 200 g de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) en 500 ml de acetona y se añade de una sola vez una solución de 240 g de ácido p-toluensulfónico en 500 ml de acetona. Después de agitar durante 5 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas ("Super Cel") y el lecho se lava con 150 ml de acetona (la materia insoluble pesa alrededor de 30 g). Después se añaden 80 ml de agua al filtrado y, mientras se agita, cristaliza la sal de p-toluensulfonato después de rascar el interior del matraz con una varilla de vidrio. La suspensión se agita en un baño de hielo y sal durante 30 minutos y se filtra en frío. Se lava dos veces con 200 ml cada vez de acetona fría (0°C) y se seca al aire; se obtienen 250 g de sal. Este p-toluensulfonato de 7-ACA se agita en 2 litros de metanol y la materia insoluble se filtra a través de "Super Cel". El filtrado se introduce en un matraz de tres bocas y 5 litros de capacidad y se añaden 2 litros de agua. Después el pH se ajusta a 4 por adición de hidróxido amónico concentrado con enfriamiento y la suspensión se agita durante 1 ho-

20

25

30

418293

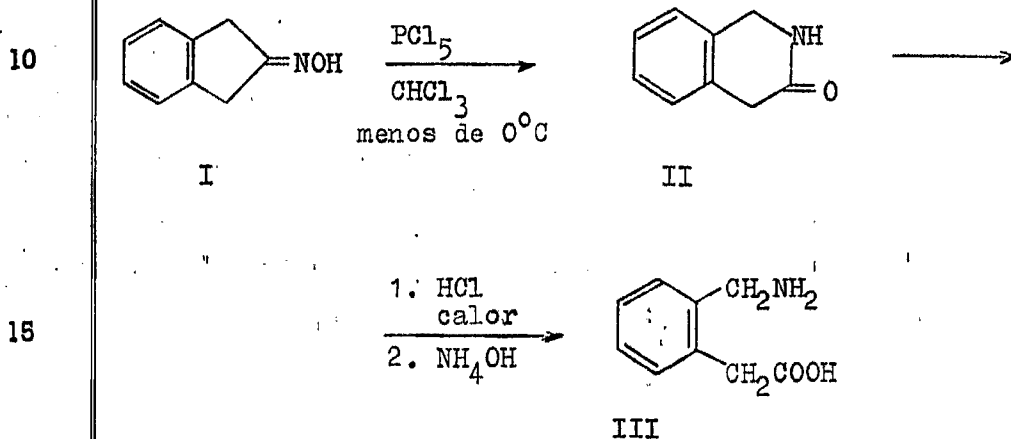
09



1 ra a 0°C. El producto se recoge por filtración y se lava dos veces con 100 ml cada vez de agua (0°C) y tres veces con 1 litro cada vez de acetona (temperatura ambiente). Después de

5 secar al aire, el rendimiento de 7-ACA es de 145 g.

El ácido o-aminometilfenilacético se obtiene también por transposición de Beckmann de la 2-indanonoxima, seguido de hidrólisis de la lactama resultante de acuerdo con la siguiente ecuación:



J. Org. Chem. 9, 380-391 (1944) y 28, 2797-2804 (1963).

<u>Materiales</u>	<u>peso, g</u>	<u>volumen, ml</u>	<u>moles</u>
2-Indanonoxima	1000		6,78
Pentacloruro de fósforo	1482		7,13
Cloroformo		56.600	
Solución de hidróxido sódico al 10 %		680	
Carbón activo "Darco KB"	1000		

25 Procedimiento

1. Disolver 1000 g de 2-indanonoxima en 31.600 ml de cloroformo a 20-25°C.

2. Enfriar la solución a -30°C (al enfriar la solución de 2-indanonoxima a -30°C, cristaliza algo de la oxima).

30

418293



1 3. Añadir poco a poco 1482 g de pentacloruro de fósforo a la suspensión fuertemente agitada. Controlar la temperatura de la reacción entre -28° y -32°C mediante la velocidad de adición del pentacloruro de fósforo sólido. (Los mejores resultados se obtienen efectuando la reacción a -30°C . También puede efectuarse con éxito entre -10 y -5°C o quizá incluso a una temperatura más alta pero al parecer se forman más productos alquitranosos y secundarios que después compli-
5 can el aislamiento de la lactama).

10 4. Agitar la reacción aproximadamente a -30°C durante 10 minutos después de completada la adición y después calentar a 25°C durante $3/4$ horas. Durante este periodo, el sólido se disuelve y después reprecipita un nuevo sólido.

15 5. Agitar la mezcla de reacción a 25°C durante 3 horas más y a continuación, agitando bien, añadirle 31.600 ml de agua a $0-5^{\circ}\text{C}$. [La reacción puede ser seguida por CCF (cromatografía en capa fina). En el sistema de 8 partes de benceno y 2 partes de ácido acético, la lactama tiene un $R_f = 0,36$ y la oxima tiene un $R_f = 0,64$. Las manchas se desarrollan pulverizando con una solución de permanganato potásico al 0,05 %. La mancha de oxima puede no desaparecer completamente pero debe volverse bastante débil]. Las operaciones posteriores de lavado se realizan a $20-25^{\circ}\text{C}$.

25 6. Separar las capas y lavar la fase clorofórmica con 15.800 ml de agua.

7. Combinar las fracciones acuosas y extraerlas con 15.800 ml de cloroformo.

30 8. Combinar las fracciones clorofórmicas, cubrir con 15.800 ml de agua y, mezclando bien, valorar la mezcla hasta pH aproximadamente 7 con solución de hidróxido sódico al 10 %.

418293



1 Esto puede requerir alrededor de 680 ml de solución de hidróxido sódico y la valoración es lenta. (Este lavado básico es importante para separar los productos que forman alquitranes. La valoración puede durar de 1 a 2 horas).

5 9. Separar las capas y lavar el cloroformo con 15.800 ml de agua.

10. Combinar las fracciones acuosas, lavar con 9200 ml de cloroformo y combinar las fracciones clorofórmicas.

11. Tratar con carbón la solución clorofórmica empleando 100 g de carbón activo ("Darco KB") a unos 25° durante 15 a 30 minutos.

12. Filtrar la suspensión a través de tierra de diatomeas ("Dicalite"), lavar la torta del filtro con cloroformo y concentrar el filtrado a presión reducida para dar la lactama del ácido o-aminometilfenilacético en forma de sólido seco.

13. El rendimiento de lactama cruda es casi del 100%. Es un sólido cristalino amarillo. (Si los materiales que forman alquitranes no han sido separados por el lavado, este producto será oscuro. Puede ser recristalizado de agua caliente después de ajustar primero la suspensión acuosa a un pH de 7,0 o puede ser recristalizado de tolueno-heptano).

<u>Materiales</u>	<u>peso, g</u>	<u>volumen, ml</u>	<u>moles</u>
Lactama de ácido o-amino- metilfenilacético cruda ob- tenida a partir de 100 g de 2-indanoxima	~ 1000		~ 6,78
Acido clorhídrico concentrado		8000	
Carbón activo "Darco KB"	100		
Cloruro de metileno		6000	
Metil-isobutil-cetona		c.s.	
Hidróxido amónico 6 N		c.s.	

30

418293



Procedimiento

1. Añadir 8000 ml de ácido clorhídrico concentrado a los 1000 g aproximadamente de lactama cruda obtenidos en la transposición de la oxima.

2. Agitar la mezcla y calentarla con precaución a reflujo durante 3 horas. (Al calentar esta mezcla de reacción, se forma una cantidad excesiva de espuma a medida que se desprende el exceso de HCl. Esta espuma puede llenar todo el aparato. Puede ser reducida con un agente antiespumante de silicona. Cuando ha pasado la fase inicial de formación de espuma, la mezcla de reacción puede ser calentada a reflujo sin dificultad).

3. Enfriar la suspensión oscura hasta unos 40-50°C y añadir 100 g de carbón activo ("Darco KB") y continuar agitando.

4. Tratar con carbón durante 15-20 minutos, filtrar la suspensión a través de una capa de "Dicalite" y lavar la torta del filtro con unos 4000 ml de agua caliente.

5. Extraer el filtrado amarillo transparente con 6000 ml de cloruro de metileno (0,5 volúmenes) y separar el cloruro de metileno. Reservar la capa de CH₂Cl₂ para comprobar la posible recuperación de lactama inalterada.

6. Concentrar la fase acuosa a presión reducida para obtener hidrocloreto de ácido o-aminometilfenilacético sólido.

7. Añadir metil-isobutil-cetona al sólido húmedo y continuar la destilación a presión reducida y la adición de metil-isobutil-cetona hasta que todo el agua ha sido separada del sólido.

8. Continuar la destilación a presión reducida hasta que toda la metil-isobutil-cetona ha sido separada del sólido.

410293 NOV. 1970

1 do. (La destilación de metil-isobutil-cetona no solamente forma un azeótropo con el agua sino que también expulsa al exceso de HCl con ella).

5 9. Redisolver los sólidos en 3900 ml de agua y añadir 650 ml de metil-isobutil-cetona.

10 10. Mientras se agita a 20-25°C, ajustar el pH de la solución a 5,0 con hidróxido amónico 6 N. El zwitterión de ácido o-aminometilfenilacético comienza a cristalizar a un pH de 3,5 aproximadamente.

15 11. Agitar la suspensión de zwitterión y enfriarla a 0-5°C durante 1 hora.

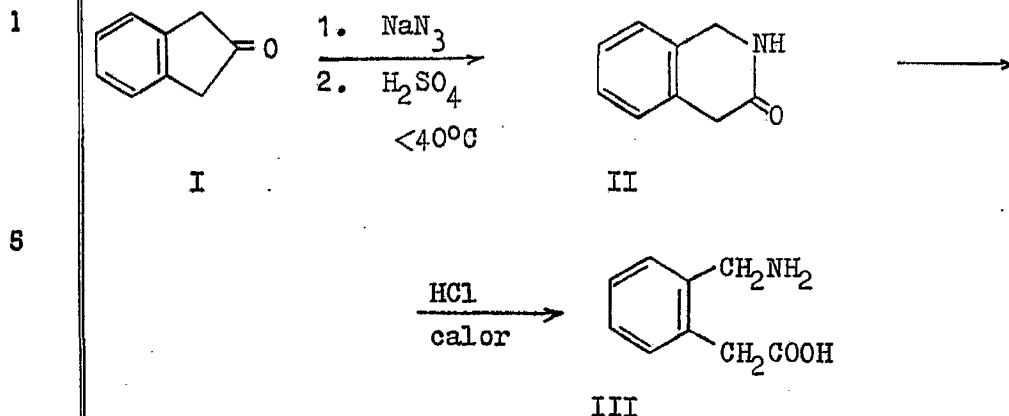
20 12. Filtrar la suspensión, lavar la torta cuidadosamente con unos 1000 ml de agua enfriada con hielo, después con 2000 ml de metil-isobutil-cetona y luego con 5000 ml de acetona enfriada en hielo. El filtrado y las aguas de lavado combinados deben ser analizados para determinar el contenido en lactama.

25 13. Secar la torta del filtro con succión y después secarla en una estufa con corriente de aire a 45°C. El rendimiento es de 670-730 g, es decir 60-65 % sobre la oxima.

30 14. Las reacciones y el proceso pueden ser seguidos por cromatografía en capa fina empleando el sistema disolvente formado por 5 partes de acetona, 1,5 partes de benceno, 1,0 partes de ácido acético y 1,5 partes de agua; revelado con $KMnO_4$; R_f de la lactama = 0,88, R_f del aminoácido = 0,69.

El ácido o-aminometilfenilacético también se obtiene por transposición de Schmidt de la 2-indanona, seguida de hidrólisis de la lactama resultante de acuerdo con la siguiente ecuación:

418293



Syntheses Organic 41, 53 (1961).

10 La 2-indanona (I) se prepara a partir de indeno de acuerdo con un procedimiento descrito en Organic Syntheses (ibid). Cuando se emplea un indeno de calidad comercial, el rendimiento de 2-indanona disminuye hasta alrededor del 45 % (véase la nota 2 de Organic Syntheses). La 2-indanona así preparada se utiliza lo antes posible debido a que, según la nota 15 7 de Organic Syntheses, la 2-indanona es inestable al aire a la temperatura ambiente.

La hidrólisis de la delta-lactama (II) se lleva a cabo con éxito empleando ácido clorhídrico para obtener el aminoácido (III) con un rendimiento del 79 %. También se utiliza hidróxido bórico para esta hidrólisis pero el rendimiento es del 32 %.

delta-Lactama de ácido o-aminometilfenilacético (II)

25 A una suspensión enfriada de 12,3 g (0,093 moles) de 2-indanona (I) recién preparada y 13,0 g (0,2 moles) de azida sódica en 500 ml de cloroformo se añaden cuidadosamente, gota a gota, 50 ml de ácido sulfúrico concentrado a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de 40°C, agitando. Una vez completada la adición y cuando ha cesado el desprendimiento de calor, la mezcla se agita a la temperatura 30

418293



1 ambiente durante 2 horas más y después se vierte sobre 400 g
de hielo machacado. Se separa la capa cloroformica y la capa
acuosa se extrae tres veces con 300 ml cada vez de cloroformo.
5 La capa cloroformica se combina con los extractos en cloroformo, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida para dar un precipitado cristalino, que se recoge por filtración y se recrystaliza de 250 ml de una mezcla 1:1 de n-hexano y benceno para dar 12,0 g (88 %) del producto deseado (II). Prismas incoloros, p.f. 152-153°C.

10 IR (KBr): ν_{max} (cm⁻¹) 3200, 3050, 1660, 1500, 745.

RMN (CDCl₃): (ppm a partir de TMS) 3,50 (2H, t, 1,5 Hz), 4,40 (2H, s ancho, convertido en un triplete, J = 1,5 Hz, por adición de D₂O), 7,06 (4H, s), 7,45 (1H, s ancho, desaparece por adición de D₂O).

15 Análisis para C₉H₉NO:

Calculado: C, 73,45; H, 6,16; N, 9,52

Encontrado: C, 73,73; H, 6,08; N, 9,23.

δ-Lactama de ácido o-aminometilfenilacético (II)

20 Se añaden 10 ml de ácido sulfúrico a una suspensión agitada de 1,32 g (0,01 moles) de 2-indanona (I) recién preparada en 50 ml de cloroformo y a la mezcla se añaden poco a poco 1,30 g (0,02 moles) de azida sódica a la temperatura ambiente, con agitación. Después de agitar durante media hora, la mezcla de reacción se vierte sobre 200 ml de agua de hielo y se extrae dos veces con 100 ml cada vez de cloroformo.
25 Una gran cantidad de materia insoluble que aparece durante la extracción se separa por filtración. Los extractos cloroformicos se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se tratan con carbón activo y se filtran. Por evaporación
30 del filtrado, seguido de recrystalización del residuo en



418293

1 100 ml de una mezcla 1:1 de alcohol y n-hexano, se obtiene la δ -lactama (II) que funde a 150-152°C. Rendimiento: 0,48 g (32 %).

Acido o-aminometilfenilacético (III)

5 Una mezcla de 7,37 g (0,05 moles) de II y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta a reflujo durante 3 horas y después la mezcla de reacción se trata con 1,0 g de carbón activo y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida para dar 8,5 g de residuo cristalino. Por recristalización de 400 ml de acetona acuosa (acetona/agua 10:1), se obtienen 8,0 g (79 %) de hidrocloreuro del aminoácido deseado (III). Placas incoloras, p.f. 164-166°C.

15 IR (KBr): ν (cm⁻¹) 1695, 1610, 1585, 1230, 1180.
max
RMN (DMSO-d₆): (ppm a partir de TMS) 3,69 (2H, s), 3,94 (2H, s), 4,10-4,7 (3H, ancho), 7,0-7,5 (4H, m), 7,6-8,7 (1H, ancho).

Análisis para C₉H₁₁NO₂.HCl:

Calculado: C, 53,60; H, 6,00; N, 6,95; Cl, 17,58.

Encontrado: C, 53,74; H, 5,98; N, 6,79; Cl, 17,94.

Acido o-aminometilfenilacético (III)

25 Una mezcla de 340 mg (2,3 milimoles) de II y 730 mg (2,3 milimoles) de octahidrato de hidróxido bórico en 20 ml de agua se calienta en un tubo sellado a 150°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 300 mg (2,5 milimoles) de carbonato amónico para precipitar carbonato bórico que se filtra y se lava bien con 50 ml de agua. El filtrado acuoso se combina con las aguas de lavado y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza de 5 ml de alcohol al 50 % en agua para dar 163 mg (30 %) de

418293



1 placas incoloras que son idénticas al aminoácido libre obtenido a partir del hidrocioruro por neutralización con hidróxido amónico, p.f. 180-182°C.

5 IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3100-2200, 1660-1500, 1400, 1380, 770, 755, 720.
max

RMN (CF₃COOH): δ (ppm a partir de TMS): 3,96 (2H, s ancho), 4,45 (2H, s ancho), 6,3-8,0 (3H, ancho), 7,38 (4H, s).

Análisis para C₉H₁₁NO₂:

Calculado: C, 65,44; H, 6,71; N, 8,48.

10 Encontrado: C, 65,24; H, 6,47; N, 8,31.

Lactama del ácido o-aminometilfenilacético (II)

15 En un matraz de fondo redondo y tres bocas, de 2 litros de capacidad, provisto de condensador de reflujo, tubo desecador, agitador colgado, termómetro y un embudo de decantación de 100 ml, se introducen 24,6 g (0,186 moles) de 2-indanona y 26 g (0,4 moles) de azida sódica en 1 litro de cloroformo. Se agita la suspensión y a la misma se añaden gota a gota 100 ml de ácido sulfúrico concentrado, a velocidad suficiente para mantener la temperatura entre 33 y 37°C (Nota 1). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas más y después se vierte en 800 g de hielo machacado. Se separa la capa de cloroformo y la fase acuosa se extrae tres veces con 300 ml cada vez de cloroformo. La fase acuosa se trata con 25 nitrito sódico (Nota 2). Se combinan los extractos clorofórmicos, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporan a sequedad. El sólido se disuelve de nuevo en 150 ml de agua caliente y se trata con 2,0 g de carbón activo ("Darco KB") en caliente. Se filtra la solución y el carbón activo se lava tres veces con 25 ml cada vez de agua caliente. Se en-

20

25

30

418293

129



1 fría la solución y el sólido se recoge por filtración. Se lava con 10-20 ml de agua enfriada con hielo y se seca en un desecador a vacío sobre P_2O_5 . El producto funde a $144-145^{\circ}C$; 18,3 g (rendimiento: 69 %).

5 Notas

1. Precaución: Durante la adición de ácido sulfúrico, se desprende ácido hidrazoico. El ácido hidrazoico hierve a $38-39^{\circ}C$, por lo tanto, la temperatura debe mantenerse por debajo de $40^{\circ}C$. Todo el experimento debe llevarse a cabo en una vitrina bien ventilada.

10 2. El ácido hidrazoico residual en la fase acuosa se descompone añadiendo lentamente nitrito sódico hasta que se obtiene un ensayo positivo con papel de yodo y/o con solución de cloruro férrico.

15 Hidrocioruro de ácido o-aminometilfenilacético (III)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml de capacidad, provisto de condensador de reflujo y agitador magnético, se introducen 10,1 g (0,075 moles) de II y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Todavía en caliente, la mezcla de reacción se trata con 2,0 g de carbón activo ("Darco KB") durante 5 minutos y se filtra. El filtrado se concentra a sequedad a $50-60^{\circ}/15$ mm y finalmente a alto vacío sobre P_2O_5 (Nota 1). El sólido se recrystaliza de una mezcla previamente preparada de acetona y agua 15:1 (Nota 2). El hidrocioruro se seca en un desecador a vacío sobre P_2O_5 . El rendimiento de producto puro, que funde a $188-190^{\circ}$, es de 11,4 g (78 %).

Análisis para $C_9H_{12}NO_2Cl$:

Calculado: C, 53,73; H, 5,97; N, 6,96; Cl, 17,66.

Encontrado: C, 53,56; H, 6,02; N, 6,89; Cl, 17,76.

30

418293



1

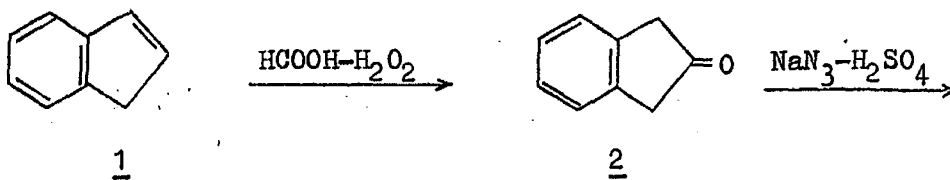
Notas:

1. Para una buena recristalización, es necesario un material absolutamente seco.
2. La relación de acetona a agua puede variar, según la sequedad del hidrocloreto crudo.

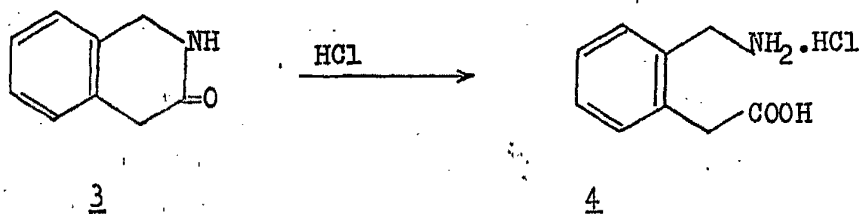
5

Preparación de ácido o-aminometilfenilacético a partir de indeno

10



15



2-Indanona (2)

20

A una mezcla agitada de 370 ml de ácido fórmico al 80 % y 70 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % se añaden gota a gota 58 g (0,5 moles) de indeno (1) a 35-40°C, durante un periodo de 1 hora. Se emplean otros 40 ml de ácido fórmico para arrastrar el indeno que queda en el embudo de decantación hasta el matraz de reacción. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se concentra la mezcla para separar el ácido fórmico a presión reducida (20-30 mm) por debajo de 40°C. El residuo se disuelve en 1000 ml de ácido sulfúrico al 10 % y esta solución se calienta a reflujo durante 20 minutos y después se destila en corriente de vapor. La destilación se realiza a una velocidad de unos 2 litros por hora hasta que se han recogido 7 litros de destilado.

25

30



41820

1 El destilado se extrae seis veces con 400 ml cada vez de clo-
roformo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato só-
dico anhidro y se filtran. El filtrado se evapora a seque-
dad para dar 50,2 g (76 %) de 2 en forma de agujas de color
5 amarillo pálido que funden a 56-57°C.

δ-Lactama de ácido o-aminometilfenilacético (3)

A una suspensión enfriada de 46 g (0,35 moles) de 2-
indanona (2) recién preparada y 27 g (0,42 moles) de azida
sódica en 75 ml de cloroformo se añaden gota a gota 75 ml de
10 ácido sulfúrico concentrado, a una velocidad suficiente para
mantener la temperatura a 30-40°C, con agitación. Una vez com-
pletada la adición y cuando ha cesado el desprendimiento de
calor, se continúa agitando durante 3 horas más. La mezcla
de reacción se vierte en 1 kilo aproximadamente de hielo ma-
15 chacado. Se separa la capa de cloroformo y la capa acuosa se
extrae tres veces con 200 ml cada vez de cloroformo. La capa
clorofórmica se combina con los extractos en cloroformo, se
seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad pa-
ra dar 44,5 g (87 %) de 3 en forma de prismas de color ama-
20 rillo pálido que funden a 146-149°C.

Hidrocloruro de ácido o-aminometilfenilacético (4)

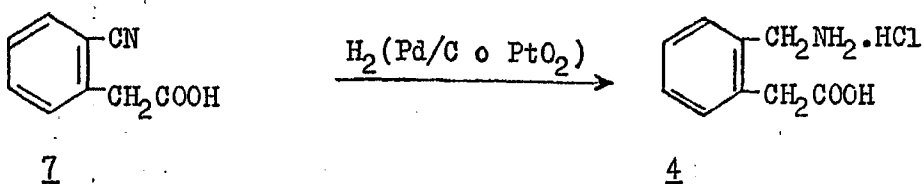
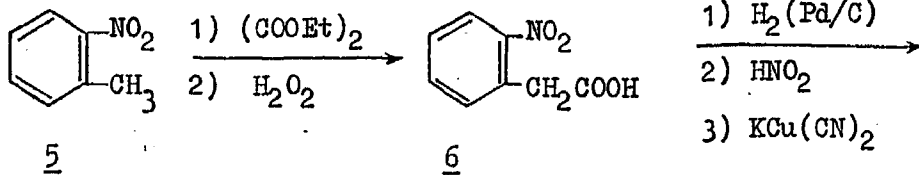
Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
43,4 g (0,30 moles) de la δ-lactama del ácido o-aminometil-
25 fenilacético (3) en 140 ml de ácido clorhídrico 6 N. La mez-
cla de reacción se trata con 1 g de carbón activo y se eva-
pora a sequedad. El aceite residual se tritura con 500 ml de
acetona para dar 45 g (75 %) de 4 en forma de placas incolo-
ras que funden a 163-164°C.

30 Preparación de ácido o-aminometilfenilacético a partir de

418293



1 o-nitrotolueno



15 Acido o-nitrofenilacético (6)

Una mezcla de 135 ml (alrededor de 1 mol) de oxalato de etilo y 118 ml (alrededor de 1 mol) de o-nitrotolueno (5) se agrega gota a gota y enfriando a una solución agitada de 23 g (1 átomo-gramo) de sodio en 300 ml de etanol absoluto y la mezcla se agita durante hora y media a la temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante hora y media. Se enfría la mezcla a 60° y se añaden alrededor de 500 ml de agua. La mezcla se destila en corriente de vapor para separar el nitrotolueno que no ha reaccionado. El residuo se trata con 5 g de carbón activo y se filtra. El filtrado transparente se ajusta a pH 8-9 con hidróxido sódico diluído. Se añade una solución de peróxido de hidrógeno al 6 %, a 30-40°C, hasta que una pequeña muestra de la mezcla de reacción, cuando se alcaliniza con hidróxido sódico, ya no da el color oscuro característico de los ácidos pirúvicos alcalinos. La mezcla de reacción se trata con una pequeña cantidad de carbón activo y se filtra. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cuatro porciones de 250 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan tres

20

25

30



1 veces con 100 ml de agua cada vez y con una solución saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se separa el disolvente y el residuo se cristaliza de una mezcla de etanol-agua (200 ml-600 ml) para dar 81,3 g (45 %) de ácido o-nitrofenilacético (6) que funde a 140-141°C.

5 ν_{CO} 1710 cm^{-1} . ν_{NO_2} 1525, 1360 cm^{-1} .

Acido o-cianofenilacético (7)

Una solución de 43,4 g (0,24 moles) de ácido o-nitrofenilacético (6) y 9,6 g (0,24 moles) de hidróxido sódico en 10 200 ml de agua se hidrogena a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm^2), empleando 1 g de paladio al 10 % en carbón. La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe durante 4 horas. El catalizador se separa por filtración. Al filtrado se añade una solución de 16,6 g 15 (0,24 moles) de nitrato sódico en 50 ml de agua, enfriando a 0°C. La mezcla se agrega gota a gota sobre 80 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0-3°C, con agitación. Una vez completada la adición, se añade a la mezcla de reacción agitada una solución enfriada de 16,6 g (0,12 moles) de carbonato potásico en 100 ml de agua. La solución de sal de diazonio se 20 agrega con intensa agitación, a 0-5°C, sobre una solución de cuprocianuro potásico que se ha preparado a partir de 40 g (0,62 moles) de cianuro potásico y 28 g (0,31 moles) de cianuro cuproso en 130 ml de agua. La mezcla se agita durante 25 30 minutos a 0°C, durante 1 hora a 15-20°C, durante 1 hora a 50°C y finalmente se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con 1 litro de agua y se filtra. El filtrado se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se extrae tres veces con 300 ml cada 30

418293



NOV. 1976

1 vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se retro-
extraen cuatro veces con 200 ml cada vez de solución de bi-
carbonato sódico. Los extractos alcalinos combinados se tra-
tan con una pequeña cantidad de carbón activo, se acidulan
5 con ácido clorhídrico concentrado y se extraen tres veces con
300 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combina-
dos se lavan con 200 ml de agua y 200 ml de una solución sa-
turada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico anhi-
dro y se concentran para dar 36 g del producto crudo 7. Por
10 recristalización de benceno se obtienen 29,6 g (77 %) de agu-
jas de color tostado que funden a 121, 122°C. $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2220 cm^{-1} ,
 $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1690 cm^{-1} .

Hidrocioruro de ácido o-aminometilfenilacético (4)

15 (i) Una mezcla de 1,6 g (0,01 moles) de ácido o-ciano-
fenilacético (7), 2,5 ml de etanol y 15 ml de ácido clorhí-
drico 6 N se hidrogena con 1 g de paladio al 10 % en carbón,
a la presión normal y a la temperatura ambiente. El volumen
teórico de hidrógeno se absorbe en 18 horas. Se separa el ca-
talizador y el filtrado se concentra para dar 1,6 g (80 %)
20 de placas incoloras (4) que funden a 161-163°C. Es idéntico
a una muestra auténtica preparada por transposición de
Schmidt de 2-indanona seguida de hidrólisis.

25 (ii) Una mezcla de 3,2 g (0,02 moles) de 7, 0,5 g de pa-
ladio al 10 % en carbón, 50 ml de etanol y 25 ml de ácido
clorhídrico 6 N se hidrogena a la temperatura ambiente a una
presión de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm^2). La cantidad teó-
rica de hidrógeno se absorbe en 3 horas. La mezcla se filtra
para separar el catalizador, se concentra el filtrado y el
30 residuo se tritura con 100 ml de acetona para dar 3,0 g (75%)



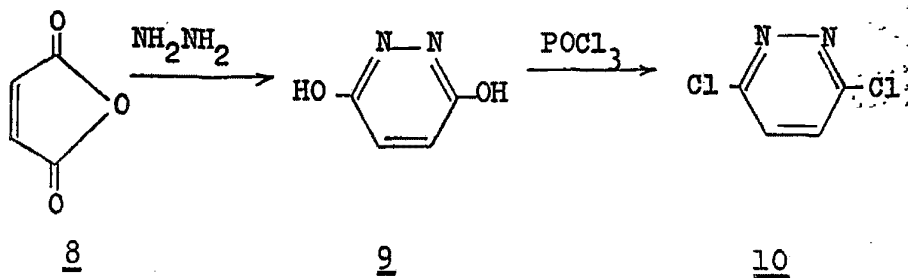
1 de 4 que funde a 162-163°C.

5 (iii) Una solución de 3,22 g (0,02 moles) de 7 en 50 ml de etanol y 25 ml de ácido clorhídrico 6 N se hidrogena a la temperatura ambiente bajo una presión de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm²), empleando 0,15 g de óxido de platino como catalizador. La cantidad teórica de hidrógeno se absorbe en 4 horas. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar un aceite viscoso que se tritura con 150 ml de acetona dando 2,1 g (53 %) de placas incoloras que funden a 161-163°C.

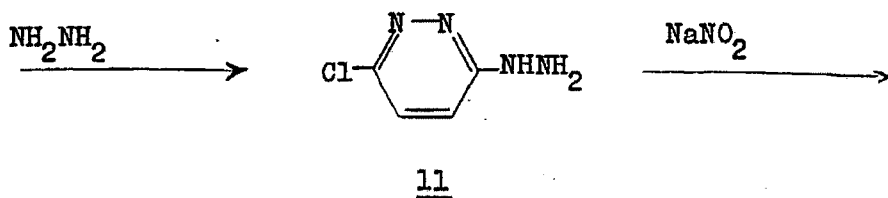
10 (iv) Se añaden 0,1 g de óxido de platino a una solución de 1,6 g (0,01 moles) de 7 en 20 ml de etanol y 20 ml de ácido clorhídrico 6 N y la solución se hidrogena a la presión normal. La cantidad teórica de hidrógeno gaseoso se absorbe en 18 horas. Se filtra el catalizador y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se tritura con 50 ml de acetona para dar 1,0 g (50 %) de 4 que funde a 161-163°C.

Preparación de 6-mercaptotetrazolo [4,5-b] piridazina

20



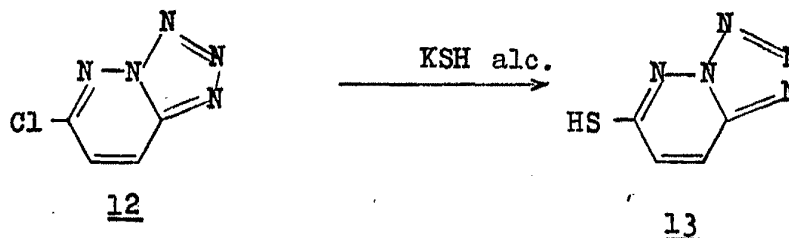
25



30



19 NOV. 1975



3,6-Dihidroxipiridazina (9)

A una solución hirviendo de 315 g (3 moles) de dihidro-
 cloruro de hidrazina en 2 litros de agua se añaden poco a
 poco 295 g (3 moles) de anhídrido maleico 8 finamente divi-
 dido, con agitación. Una vez completada la adición, se con-
 tinúa calentando durante 4 horas y después se deja en reposo
 durante la noche en un refrigerador para dar 285 g (85 %) de
9 como pilares masivos, p.f. > 290°C.

3,6-Dicloropiridazina (10)

Se calienta a reflujo durante 3 horas, protegida de
 la humedad, una mezcla de 150 g (1,33 moles) de 9 y 250 g de
 oxiclорuro de fósforo. El exceso de oxiclорuro de fósforo se
 separa a presión reducida y el residuo oscuro se vierte en
 1 kg de hielo machacado. El precipitado resultante se recoge
 por filtración. La segunda masa del producto se obtiene de las
 aguas madres por extracción con cinco porciones de 300 ml de
 cloroformo, seguido de tratamiento con 1 g de carbón activo
 y evaporación del disolvente. Se combinan la primera y se-
 gunda masas cristalinas, se disuelven en 500 ml de cloroformo
 y se tratan de nuevo con 1 g de carbón activo y se concentran
 para dar 165 g (83 %) de 10 en forma de agujas finas que fun-
 den a 60-61°C (en un tubo sellado).

3-Cloro-6-hidrazinopiridazina (11)

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de
 40 g (0,27 moles) de 3,6-dicloropiridazina (10) y 40 ml de

41⁴⁰8293

NOV. 1975

1 hidrato de hidrazina al 80 % en 80 ml de etanol. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se recristaliza de benceno dando 39 g (100 %) de 11 que funde a 114-115°C.

5 6-Clorotetrazolo[4,5-b]piridazina (12)

A una solución de 25,7 g (0,174 moles) de 11 en 100 ml de ácido acético al 15 % se añade gota a gota una solución de 13,8 g (0,2 moles) de nitrito sódico en 50 ml de agua, agitando fuertemente a 5-10°C. Se continúa agitando durante 1 hora a la misma temperatura. El precipitado que se separa se filtra, se lava con 20 ml de agua y se seca al aire dando 17,02 g de 12. Se obtiene más producto por evaporación del filtrado. Rendimiento total: 18,32 g (64 %). P.f. 104-105°C.

15 6-Mercaptotetrazolo[4,5-b]piridazina (13)

Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de 21,3 g (0,137 moles) de 12 y 20 g (0,25 moles) de hidrosulfuro potásico en 200 ml de etanol y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de agua y se filtra para separar una pequeña cantidad de materia insoluble. El filtrado se acidula a pH 1 con ácido clorhídrico diluido para precipitar 4 como agujas incoloras que se recogen por filtración, se lavan con 20 ml de agua y se secan. Rendimiento: 9,80 g (47 %). P.f. 140-141°C (desc.).

25 IR: ν_{max} ^{KBr} 2500, 1540, 1445, 1295, 840 cm⁻¹

RMN: δ ^{D₂O+K₂CO₃} 7,44 (1H, d, 10 Hz, H de piridazina) ppm
7,77 (1H, d, 10 Hz, H de piridazina).

Análisis para C₄H₃N₅S:

30

418293



NOV 19 1975

1 Calculado: C, 31,37; H, 1,97; N, 45,72; S, 20,94
Encontrado: C, 31,52; 31,66; H, 1,70, 1,69; N, 46,01, 46,01;
S, 20,95.

Preparación de ácido β -(o-aminometilfenil)propiónico - Método A

5 Lactama de ácido β -(o-aminometilfenil)propiónico (2)

La preparación de la lactama de ácido β -(o-aminometilfenil)propiónico (2) se realiza por un procedimiento que es una modificación del método de Knunyants y Fabrichnyi. I.L. Knunyants y B.P. Fabrichnyi, Doklady Acad. Nauk. URSS, 68,
10 523 (1949); C.A. 44, 1469 d (1950).

A una mezcla agitada de 30 g (0,2 moles) de β -tetralona y 14 g (0,4 moles) de azida sódica en 400 ml de cloroformo, se añaden gota a gota 50 ml de ácido sulfúrico concentrado a
15 30-40°C. Cuando se ha completado la adición, la mezcla se agita durante 2 horas a 30°C. La mezcla de reacción se vierte en 400 ml de agua de hielo y se extrae tres veces con 200 ml cada vez de cloroformo. Los extractos se lavan con 50 ml de agua, se secan con sulfato sódico anhidro y se tratan con una pequeña cantidad de carbón activo. El filtrado se evapora a presión reducida para dar 31 g de un sólido residual que es una
20 mezcla de lactama de ácido β -(o-aminometilfenil)propiónico 2 y lactama de ácido o-(2-aminoetil)fenilacético 3.

El aislamiento de la lactama 2 deseada se realiza por el procedimiento descrito a continuación.

25

30



1
5
10
15
20
25
30

Mezcla cruda, 10 g

columna de gel de sílice
eluido con C₆H₆-CHCl₃ 1:1
recogido en fracciones de
200 ml

Fr. 7 y 8

recrist. de CHCl₃-n-hexano

3 puro

2,47 g

p.f. 159-60°C

Fr. 9-15

evaporación

Mezcla de 2 y 3

5,45 g

recrist. de acetona

3 crist.

1,93 g

filtración

evaporación

3,40 g

columna de Al₂O₃

eluido con C₆H₆-CHCl₃ 1:1

recogido en fracciones de 200 ml

Fr. 4-6

evaporación

recrist. de CHCl₃-ligroina

2 puro

1,77 g

p.f. 118-122°C

Hidrocioruro de ácido β-(o-aminometilfenil)propiónico

Una solución de 1,77 g (0,011 moles) de lactama de ácido β-(o-aminometilfenil)propiónico (2) en 10 ml de ácido



1 clorhídrico concentrado se calienta a reflujo durante 4 ho-
ras y después se evapora a sequedad. El residuo se disuelve
en 20 ml de agua, se trata con una pequeña cantidad de car-
bón activo y se filtra. El filtrado se concentra hasta unos
5 ml. Por adición de 40 ml de acetona al concentrado se ob-
tiene hidrocloreuro de ácido β -(o-aminometilfenil)propiónico
en forma de agujas incoloras que se recogen por filtración,
se lavan con 10 ml de acetona y se secan. Rendimiento: 1,21 g
(51 %). P.f. 194-198°C.

10 IR: ν KBr 3300-2600, 1718, 1600, 1540, 1440 cm^{-1} .
max

RMN: δ DMSO- d_6 2,4-4,0 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 4,00
ppm
(2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7,0-7,40 (4H, m, H del fenilo), 8,50 (3H, s
ancho, NH_3^+).

15 Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$:

Calculado: C, 55,69; H, 6,54; N, 6,49; Cl, 16,44

Encontrado: C, 55,31; H, 6,50; N, 6,51; Cl, 16,61.

Preparación de ácido o-aminometilfenilpropiónico - Método B

Acido o-cianofenilpropiónico

20 Una mezcla de 8,23 g (0,043 moles) de ácido o-nitro-
fenilcinámico y 2,80 g (0,043 moles) de hidróxido sódico en
50 ml de agua se hidrogena con 2,0 g de paladio al 10 % en
carbón y a una presión de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm^2)
en un aparato Parr hasta que se ha absorbido el volumen teó-
25 rico de hidrógeno (alrededor de 3 horas). El catalizador se
separa por filtración. Se añaden 2,97 g (0,043 moles) de
nitrito sódico al filtrado frío y la mezcla se agrega gota a
gota sobre 16,6 g (alrededor de 0,17 moles) de ácido clorhí-
30 drico concentrado a 0-5°C, con intensa agitación. A la mez-
cla se añade una solución fría de 2,40 g (0,021 moles) de

418293



NOV. 1975

1 carbonato potásico en 10 ml de agua, con agitación. Esta mez-
cla fría se agrega sobre otra mezcla de 9,10 g (0,14 moles)
de cianuro potásico y 6,3 g (0,07 moles) de cianuro cuproso
5 en 33 ml de agua, agitando intensamente a 0-5°C. La mezcla se
agita durante 1 hora a 0-5°C, durante 1 hora a la temperatura
ambiente y finalmente durante 1 hora a 50°C y después se fil-
tra para separar la materia insoluble, lavando el filtrado
con 100 ml de acetato de etilo, acidulando con ácido clorhí-
drico diluído hasta pH 3 y extrayendo cuatro veces con 100 ml
10 cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se la-
van con 100 ml de agua, se tratan con una pequeña cantidad de
carbón activo y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Des-
pués de separar el disolvente, el residuo se recristaliza de
15 100 ml de agua para dar 4,31 g (57 %) de ácido o-cianofenil-
propiónico en forma de prismas de color pardo pálido. P.f.
126-127°C; bibliog. 136°C; véase F. Mayer y colaboradores,
Ber., 61, 1966 (1928).

IR: ν KBr 2280, 1700 cm^{-1} .
max

20 RMN: δ CDCl_3 2,5-3,5 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 7,0-7,7 (4H,
ppm m, H bencénico), 10,15 (1H, s, COOH).

Hidrocloreuro de ácido o-aminometilfenilpropiónico

25 Una mezcla de 2,30 g (0,013 moles) de ácido o-ciano-
fenilpropiónico, 30 ml de etanol y 15 ml de ácido clorhídri-
co 6 N se hidrogena con 1,0 g de paladio al 10 % en carbón a
una presión de hidrógeno de 50 psi (3,5 kg/cm^2). La cantidad
teórica de hidrógeno se absorbe en 3 horas. El catalizador
se separa por filtración y el filtrado se concentra para dar
30 2,2 g (77 %) de hidrocloreuro de ácido o-aminometilfenilpropio-
nico en forma de agujas incoloras que funden a 190-192°C.



NOV. 1975

418293

1 El producto es idéntico a una muestra auténtica preparada por
trnasposición de Schmidt de β -tetralona, seguido de hidrólisis;
véase I.L. Knunyants y B.P. Fabrichnyi, Doklady Acad.
Nauk. URSS , 68, 523 (1949); C.A. 44, 1469 d (1950).

5 Acido β -o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico

A una solución enfriada con hielo de 1,08 g (5 milimoles) de hidrocloreuro de ácido β -(o-aminometilfenil)propiónico, 1,71 g (17 milimoles) de trietilamina y 8 ml de agua se añade gota a gota una solución de 1,07 g (17 milimoles) de terc-butoxicarbonilazida en 6 ml de tetrahidrofurano, con
10 agitación. Se continúa agitando durante 19 horas y se deja que la temperatura de la mezcla ascienda hasta la ambiente. La mezcla de reacción se concentra para separar el tetrahidrofurano, se lava con 50 ml de éter, se acidula a pH 3 con
15 ácido clorhídrico diluido y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con 50 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. Por concentración del filtrado se obtiene ácido β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico en
20 forma de cristales incoloros que se recogen por filtración. Por recristalización de 200 ml de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y n-hexano se obtienen unas agujas finas que funden a 117-117,5°C. Rendimiento: 1,01 g (73 %).

25 IR:) KBr 3380, 1690, 1530, 1280, 1170 cm^{-1}
max

RMN: δ CDCl_3 1,40 (9H, s, H de terc-butilo), 2,4-
3,1 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$), 4,25 (2H, d, 6 Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7,10,
(4H, s, H fenílico), 8,40 (2H, s ancho, NH y COOH).

30 Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$:

47⁴⁶293

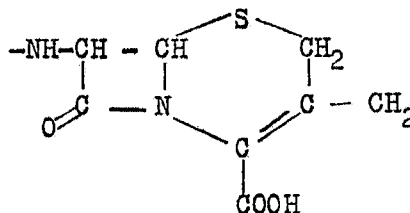
1 Calculado: C, 64,50; H, 7,58; N, 5,01

Encontrado: C, 64,64; H, 7,56; N, 5,08

β -o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil] propionato de 2,4-dinitrofenilo

5 A una solución enfriada a 5°C de 0,98 g (3,5 milimoles) de ácido β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]-propiónico y 0,65 g (3,5 milimoles) de 2,4-dinitrofenol en 15 ml de acetato de etilo seco se añaden 0,72 g (3,5 milimoles) de N,N'-diciclohexil-carbo-di-imida agitando durante 10 1 hora a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla para separar la N,N'-diciclohexilurea y ésta se lava con 10 ml de acetato de etilo. El filtrado se combina con las aguas de lavado y se evapora a sequedad para dar el éster activo oleoso amarillo β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil] propionato de 2,4-dinitrofenilo (ν Liq. 1770, 1710 cm^{-1}). Este éster activo se utiliza para la preparación de los derivados de ácido cefalosporánico sin purificarlo más.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo pero no limitativo de esta invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados. El ácido 7-aminocefalosporánico se abrevia a 7-ACA; -ACA- representa el radical de estructura

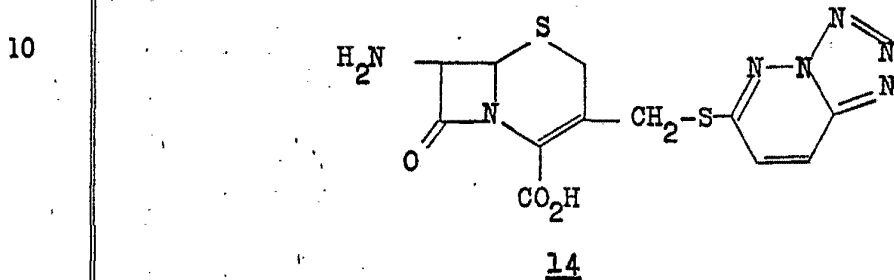
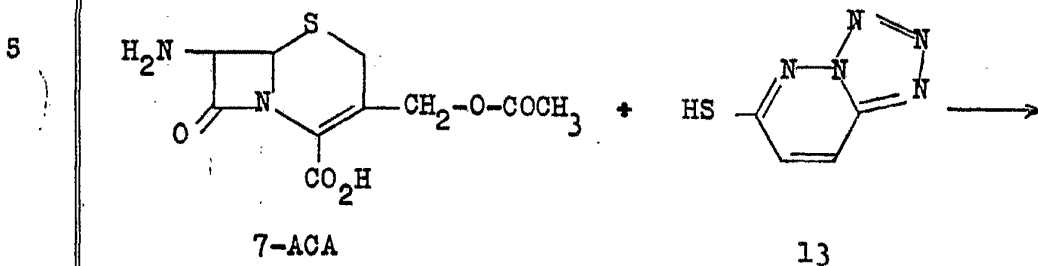


y así el 7-ACA puede ser representado como H-ACA-O-C(=O)-CH₃.

30



1 Preparación de ácido 7-amino-3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico



15 Acido 7-amino-3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (14)

(i) A una solución caliente (50-60°C) de 9,56 g (0,062 moles) de 13 y 10,42 g (0,124 moles) de bicarbonato sódico en 300 ml de agua se añaden cuidadosamente 16,86 g (0,062 moles) de 7-ACA y la mezcla se calienta a 80-85°C durante 30 minutos. Se agregan alrededor de 7 g de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción para disolver la materia insoluble. La solución se trata con carbón activo, se filtra y el filtrado se acidula a pH 5 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua, se seca al aire y finalmente a vacío sobre P₂O₅ para dar 14,47 g (64 %) de 14. P.f. 248-250°C (desc.).

(ii) Se calienta a 50°C una solución agitada de 16,8 g (0,11 moles) de 13 y 18,48 g (0,22 moles) de bicarbo-

41829



V. 1975

1 nato sódico en 1 litro de solución reguladora de fosfato 0,1 M
 (pH 6,4) y a la solución se añaden poco a poco 30 g (0,11 mo-
 les) de 7-ACA. La mezcla se calienta a 80°C durante 2,5 ho-
 ras, durante las cuales queda todavía una materia insoluble.
 5 La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y el
 producto 14 precipitado se recoge por filtración, se lava a
 fondo con 200 ml de agua y se seca al aire. Se obtiene una
 cantidad adicional de 14 a partir del filtrado y las aguas de
 lavado acidulando hasta pH 5 con ácido clorhídrico diluido.
 10 Rendimiento total: 32,9 g (83 %). P.f. 245-250°C (desc.).

IR: ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 1800, 1615, 1538, 1360 cm^{-1} .

UV: λ $\frac{1\% \text{ NaHCO}_3}{\text{max}}$ 237 nm (ϵ 19500), 275 nm (ϵ 12000).

310 nm (hombro) (ϵ 5700).

15 RMN δ $\frac{\text{D}_2\text{O}+\text{K}_2\text{CO}_3}{\text{ppm}}$ 3,35 (1H, d, 18 Hz, 2-H), 3,76
 (1H, d, 18 Hz, 2-H), 4,00 (1H, d, 10 Hz, 3-CH₂), 4,48 (1H, d,
 10 Hz, 3-CH₂), 4,93 (1H, d, 4 Hz, 6-H), 5,32 (1H, d, 4 Hz,
 7-H), 7,46 (1H, d, 10 Hz, H de piridazina), 8,18 (1H, d, 10
 Hz, H de piridazina).

20 Análisis para C₁₂H₁₁N₇O₃S₂:

Calculado: C, 39,44; H, 3,03; N, 26,83; S, 17,55

Encontrado: C, 39,19; H, 2,71; N, 26,84; S, 17,35.

terc-Butoxicarbonilazida (15)

25 A una solución enfriada de 100 g (0,76 moles) de
 carbazato de terc-butilo en 87 g de ácido acético glacial y
 120 ml de agua se añade gota a gota una solución de 60 g
 (0,85 moles) de nitrito sódico en 50 ml de agua, durante un
 periodo de 40 minutos, manteniendo la temperatura a 10-15°C.
 Una vez completada la adición, se continúa agitando durante
 30 minutos más a la misma temperatura. A la mezcla se añaden

30



418293

1 100 ml de agua y el aceite que se separa se extrae con cinco
porciones de 100 ml de cloruro de metileno. Los extractos or-
gánicos combinados se lavan con 100 ml de solución de bicar-
bonato sódico al 10 % y 100 ml de agua sucesivamente y se
5 secan sobre sulfato sódico anhidro. El cloruro de metileno
se separa a presión reducida sobre un baño de agua mantenido
a 40-45°C. Se destila la azida residual y se recoge a 45°C/
20 mm Hg. Pesa 92,7 g (84 %).

Acido o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenilacético (16)

10 A una solución de 70 g (0,35 moles) de hidrocioruro
de ácido o-aminometilfenilacético (4) y 116 g (1,15 moles)
de trietilamina (TEA) en 400 ml de agua se añade gota a gota
una solución de 64 g (0,45 moles) de terc-butoxicarbonilezi-
da (15) en 300 ml de tetrahidrofurano (THF), agitando a 0°C.
15 Una vez completada la adición, se deja aumentar la tempera-
tura hasta la ambiente y se continúa agitando durante 20 ho-
ras. El tetrahidrofurano se separa por destilación por debajo
de 40°C y la solución acuosa se lava con 200 ml de éter, se
cubre con 200 ml de acetato de etilo y se acidula con ácido
20 clorhídrico diluido a pH 3, enfriando a 0°C. Se separa la
capa orgánica y la capa acuosa se extrae cuatro veces con
200 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos combina-
dos en acetato de etilo se lavan con 200 ml de agua, se se-
can sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a vacío. El
25 concentrado se trata con 500 ml de n-hexano para dar 87,9 g
(95 %) de 16 en forma de agujas incoloras que funden a 114-
116°C.

o-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacetato de 2,4-dinitro-
fenilo (17)

30 Se añaden 17,72 g (0,086 moles) de dicitclohexil-

418293



1 carbo-di-imida (DCC) de una sola vez a una mezcla de 22,73 g
(0,086 moles) de ácido o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fe-
nilacético (16) y 15,82 g (0,086 moles) de 2,4-dinitrofenol
5 (2,4-DNP) en 250 ml de THF. La mezcla de reacción se agita
durante 2 horas a la temperatura ambiente. La diciclohexil-
urea precipitada se separa por filtración y se lava con 100 ml
de THF. El filtrado y las aguas de lavado se combinan y con-
centran a presión reducida por debajo de 50° para dar un ace-
te amarillo viscoso que se tritura con 150 ml de n-hexano dan-
do el producto 17 en forma de agujas incoloras. Rendimiento:
10 34,9 g (94 %). P.f. 76-77°C.

IR:) KBr 3340, 1785, 1685, 1610, 1540, 1530,
max
1500, 1340 cm⁻¹.

Análisis para C₂₀H₂₁N₃O₈:

Calculado: C, 55,68; H, 4,91; N, 9,74

Encontrado: C, 55,70; H, 5,05; N, 9,93

Ácido 7-(o-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)-3-
(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico (18)

20 A una solución de 20,26 g (0,047 moles) de 17 en
150 ml de tetrahydrofurano se añade de una sola vez una so-
lución de 14,40 g (0,039 moles) de 14 y 19,19 g (0,19 moles)
de TEA en 150 ml de tetrahydrofurano acuoso al 50 % a 0-5°C.
25 La mezcla de reacción se agita durante 18 horas y se concen-
tra a presión reducida para separar el tetrahydrofurano por
debajo de 30°C. El concentrado acuoso se lava dos veces con
200 ml de éter cada vez, se acidula a pH 2 con ácido clorhí-
drico diluido y se extrae cinco veces con 200 ml cada vez
30 de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan dos



1 veces con 100 ml de agua cada vez, se secan con sulfato sódico anhidro, se tratan con carbón activo y se filtran. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite amarillo pálido que se tritura con éter para dar 13,89 g (58 %) de 18.
5 P.f. 166-173°C (desc.).

IR:) KBr 1770, 1710, 1690, 1535, 1370, 1255,
max
1170 cm⁻¹.

Análisis para C₂₆H₂₈N₈O₆S₂.H₂O:

Calculado: C, 49,51; H, 4,79; N, 17,77; S, 10,17

10 Encontrado: C, 49,58, 49,65; H, 4,15, 4,59;
N, 17,41, 17,66; S, 10,14.

Acido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (20)

15 A 20 ml de ácido trifluoracético se añaden de una sola vez 13,80 g (0,022 moles) de 18 y la mezcla se agita durante 45 minutos a 0-10°C. A la mezcla de reacción se añaden 300 ml de éter para dar 20 en forma de trifluoracetato, que se recoge por filtración y se lava con éter. El trifluoracetato se disuelve en 20 ml de agua y se ajusta a pH 5 con hidróxido amónico para dar el zwitterión en forma de goma oleosa que se separa por decantación y se tritura con agua. El
20 producto sólido se recoge por filtración, se lava con 20 ml de agua y 200 ml de acetonitrilo sucesivamente y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo para dar 5,10 g (45 %) de
25 20 que es bastante puro pero amorfo.

30 Recristalización de 20. El polvo amorfo (3,50 g) se disuelve en 400 ml de solución acuosa de tetrahidrofurano al 50 %, calentando a 60-70°C y agitando fuertemente. La solución se trata con una pequeña cantidad de carbón activo. Se enfría el filtrado, se rascan las paredes de la vasija con

47⁵³8293 19



1 una varilla de vidrio y se deja en reposo durante la noche en un refrigerador para dar 2,27 g de 20 en forma de finas agujas que funden a 190-193°C (desc.).

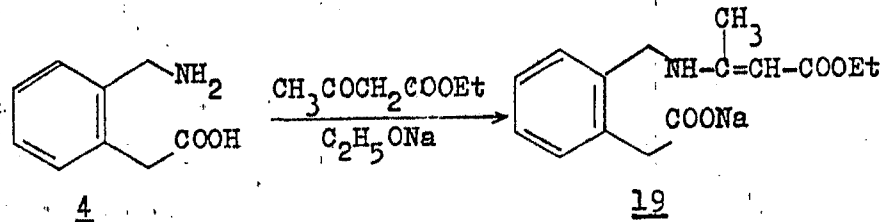
Análisis para $C_{21}H_{20}N_8O_4S_2 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$:

5 Calculado: C, 46,74; H, 4,30; N, 20,77; S, 11,89

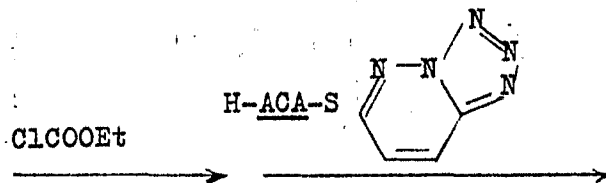
Encontrado: C, 47,18, 47,37; H, 4,08, 3,88; N, 20,93, 20,23; S, 12,03.

EJEMPLO 2

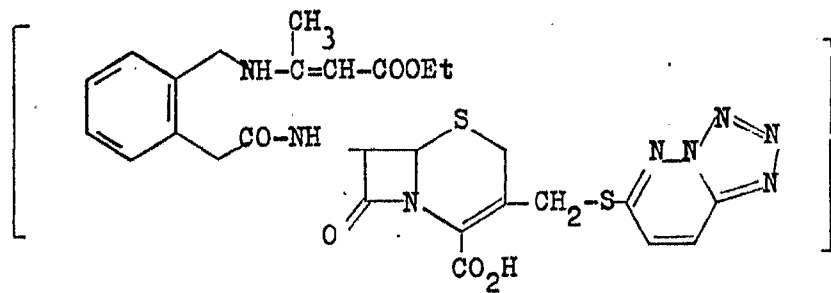
10



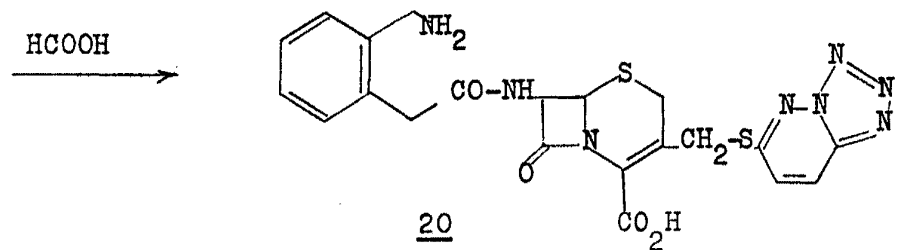
15



20



25



30

418293



NOV. 1975

1 o-(1-Etoxicarbonil-1-propen-2-ilaminometil)fenilacetato sódico (19)

5 A una solución alcohólica de etóxido sódico (5,75 g (0,25 átomos-gramo) de sodio metálico y 500 ml de etanol absoluto) se añaden 41,26 g (0,25 moles) de ácido o-aminometilfenilacético (obtenido por neutralización del hidrocloreuro 4 con amoniaco acuoso) y 32,5 g (0,25 moles) de acetoacetato de etilo sucesivamente. La mezcla se calienta a reflujo durante 6 horas, se trata con carbón activo y se filtra a través de tierra de diatomeas ("Dicalite"). El lecho del filtro se lava con 200 ml de etanol caliente. El filtrado y las aguas de lavado combinados se evaporan hasta casi sequedad y se enfría a 0° para dar 19 en forma de agujas incoloras que se recogen por filtración, se lavan con 200 ml de etanol y se secan a vacío sobre P₂O₅. El sólido 19 pesa 44,51 g. Se obtiene una cantidad adicional de 19 concentrando las aguas madres. Rendimiento total: 56,51 g (76 %). P.f. 231-232°C (desc.).

15 Acido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (20)

20 Se añaden de una sola vez 6,87 g (0,0063 moles) de cloroformiato de etilo a una suspensión agitada de 17,44 g (0,057 moles) de o-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-ilaminometil)fenilacetato sódico (19) en 200 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo 1 ml de N,N-dimetilbencilamina a -15°. Se interrumpe la agitación y se añade lentamente, a lo largo de las paredes, una solución enfriada de 20,80 g (0,057 moles) de 14 y 9,60 g (0,095 moles) de trietilamina en 200 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50 %. La mezcla se agita fuertemente durante 30 minutos a 0-15°, se trata con carbón activo y se

25

30

- 55 -
418293



1 filtra a través de "Dicalite". El lecho se lava con 50 ml de
tetrahidrofurano acuoso al 50 % conteniendo 8 ml de trietil-
amina. Se añaden 3 ml de ácido fórmico a una solución combi-
5 7-ACA que no ha reaccionado (2,5 g) que se separa por filtra-
ción. El filtrado se mezcla con 200 ml de éter y después con
15 ml de ácido fórmico. La mezcla se agita durante 10-15 mi-
nutos a la temperatura ambiente y el precipitado resultante
se recoge por filtración; se lava sucesivamente con 100 ml
10 de éter y 500 ml de agua y se seca a vacío sobre P₂O₅ para
dar 23,05 g (79 %) de 20, p.f. 180-185° (desc.).

Recristalización de 20. El producto amorfo antes
descrito (12,93 g) se disuelve en 1,2 litros de solución acu-
sa de tetrahidrofurano al 50 %, a 50-60°, con intensa agita-
15 ción, se trata con 5 g de carbón activo y se filtra. El fil-
trado se siembra y mantiene en un refrigerador durante la no-
che para dar 7,80 g de 20 en forma de agujas finas. P.f. 186-
189° (desc.).

EJEMPLO 3

20 Una suspensión de 0,361 g de la forma zwitteriónica
del ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]-
piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 3 ml de me-
tanol se enfría en hielo y se trata con algunas gotas de áci-
do clorhídrico concentrado hasta que se obtiene una solución
25 transparente. El hidrocloruro de ácido 7-(o-aminometilfenil-
acetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-
4-carboxílico precipita en forma de sólido de color pardo
pálido por adición de éter y se recoge por filtración y se
30 seca a vacío sobre P₂O₅.

418293



1

EJEMPLO 4

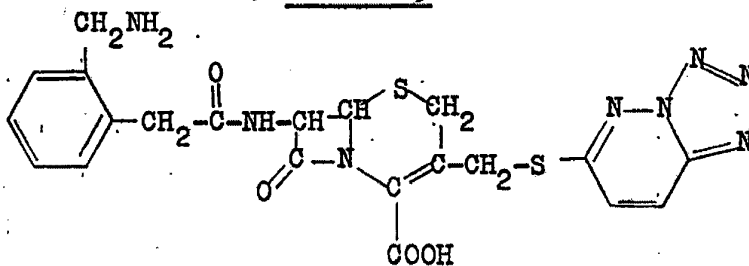
A una suspensión agitada de 0,361 g de la forma zwitteriónica del ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico se añade una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N a la temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución transparente (pH 10,8). Esta solución se liofiliza inmediatamente para dar 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico sólido impuro.

5

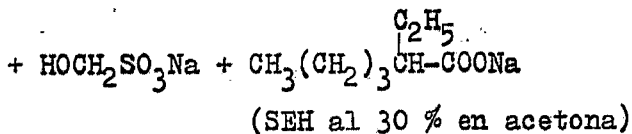
10

Preparación de dimetanosulfonato

EJEMPLO 5



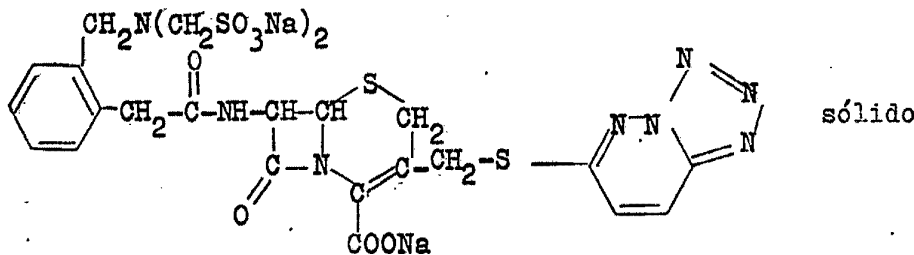
15



20

1. Calentar en agua
2. Tratar con carbón y filtrar
3. Agregar el filtrado sobre alcohol anhidro

25



30



418293

1 + H₂O + EHA.

5 Procedimiento: En una vasija adecuada se introducen 2,0 moles (alrededor de 1025 g sobre una base anhidra) de ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]-piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 540 g de formaldehido-bisulfito sódico (4,03 moles), 3000 ml de agua y 2700 ml (4,87 moles) de 2-etilhexanoato sódico al 30 % (SEH) en acetona y, mientras se agita, calentar la mezcla a 40-45°C. La mezcla se disuelve en unos 10 minutos dando una solución amarilla.

10 Al cabo de 15 minutos de calefacción, se añaden 50 g de carbón activo decolorante ("Darco KB") a la solución y se agita durante 15 minutos más a 40-45°C.

15 Se filtra a través de tierra de diatomeas ("Dicalite") después de calentar la mezcla de reacción a 40-45°C durante un total de 30 minutos.

La torta de carbón se lava con 2000 ml de una mezcla al 50 % de etanol y agua.

20 Se combinan los filtrados, se ajusta la temperatura a 25°C y se añade la solución a 25°C sobre 112 litros de alcohol etílico al 100 % rápidamente agitado. Se forma un fino precipitado amorfo blanco del di(sodio-metanosulfonato) de 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico.

25 Se agita la suspensión durante unos 10 minutos y después se filtra y se lava la torta con 15 litros de alcohol etílico al 100 %.

30 Se seca la torta a 50-55°C en una estufa con circulación forzada de aire durante unas 2 horas y después a vacío a 4-6 mm durante 24 horas.

418293



1 El rendimiento es alrededor de 1200-1400 g del di(sodio-metanosulfonato) de 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato
5 tiene algunos por ciento de agua y posiblemente trazas de etanol.

Este producto es denominado también 7-[o-N,N-bi-(sodiosulfometil)aminometilfenilacetamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico.

10 EJEMPLO 6

Se prepara la siguiente suspensión:

2,19 g de formaldehido-bisulfito sódico (2 equivalentes).

15 3,5 g del zwitterión del ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (100-200 mallas).

25 ml de agua (el volumen puede variar).

14 ml de SEH al 30 % en isopropanol.

20 Se obtiene casi una solución en alrededor de media hora de rápida agitación a 24°C. La temperatura de la mezcla se eleva rápidamente a 40-43°C. Esta se mantiene durante unos 2 minutos y después se enfría rápidamente a 20-23°C.

25 Se filtra la solución para separar alguna materia insoluble (el tiempo total en solución no debe pasar de 2 horas).

30 La solución a pH 7,3 se agrega a lo largo de un periodo de 5 minutos sobre 600 ml de etanol absoluto agitado muy rápidamente (pueden utilizarse otros alcoholes como el isopropanol anhidro). Se forma un precipitado amorfo del di(sodio-metanosulfonato) de 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-



1 (tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxila-
to sódico. La mezcla se agita durante 5 minutos. El precipi-
tado se recoge por filtración, se lava con 60 ml de etanol
5 (o isopropanol) y se seca a vacío a 50°C durante 24 horas.
El rendimiento es alrededor de 4,3 g.

El producto es soluble en agua a pH aproximadamente
7 en una proporción de 200 mg/ml como mínimo. Esta solución
es estable durante 2 horas como mínimo a la temperatura am-
biente; las soluciones diluídas son incluso más estables. El
10 producto presenta el mismo espectro antibacteriano que el
zwitterión original y es por completo biológicamente activo
ya se hidrolice de nuevo al zwitterión o no.

EJEMPLO 7

15 7-[o-N,N-bi(sodiosulfometil)aminometilfenilacetamido]-3-tetra-
zolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sód-
dico

A. Preparación empleando hidroximetanosulfonato

Se agita a la temperatura ambiente durante 3,5 horas
una mezcla de 1 g (1,95 milimoles) de ácido 7-(o-aminometil-
20 fenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-
3-cefem-4-carboxílico, 1,52 g (10 milimoles) de monohidrato
de hidroximetanosulfonato sódico, 6 ml (6 milimoles) de solu-
ción 1 M de etilhexanoato sódico en acetato de etilo, 10 ml
de isopropanol y 10 ml de agua. La solución resultante se
25 trata con 1 g de carbón activo y se vierte con agitación so-
bre 300 ml de etanol absoluto; la mezcla se agita a la tempe-
ratura ambiente durante 30 minutos para dar un producto cris-
talino que se recoge por filtración, se lava tres veces con
50 ml cada vez de etanol absoluto y se seca sobre P₂O₅ a 45-
30 52°/1 mm durante 20 horas para dar 1,51 g de 7-[o-N,N-bi(so-

418293



1 diosulfometil)aminometilfenilacetamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]-
piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, que es
fácilmente soluble en agua (> 1 g/ml). P.f. >270°.

5 IR: λ KBr 1760, 1660-1620, 1605, 1540, 1400, 1200,
max
1040 cm^{-1} .

UV: λ H₂O 242 nm (ϵ 18.000), 271 nm (ϵ 11.600, hom-
max
bro), 312 nm (ϵ 5100, hombro).

10 RMN: δ D₂O 3,34 (1H, d, 18 Hz, S-CH₂), 3,76 (1H, d,
ppm
18 Hz, S-CH₂), 3,85 (2H, s, CO-CH₂-Ø), 4,04 (4H, N-CH₂-Ø y
3-CH₂-S), 4,30 (4H, s, N-CH₂-SO₃Na), 4,92 (1H, d, 4,5 Hz,
6-H), 5,42 (1H, d, 4,5 Hz, 7-H), 7,05-7,30 (4H, H fenílico),
7,40 (1H, d, 10 Hz, H de piridazina), 8,11 (1H, d, 10 Hz,
H de piridina).

15 B. Preparación empleando formalina y bisulfito sódico

(a) A una solución de 1 ml (10 milimoles) de formalina al 30 % y 1 g de bisulfito sódico en 10 ml de agua se añaden sucesivamente 1,026 g (2 milimoles) de ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 6 ml de solución 1 M de etilhexanoato sódico y 10 ml de isopropanol. La mezcla se agita durante 2,5 horas a la temperatura ambiente y se vierte en 300 ml de etanol. El 7-[o-N,N-bi(sodiosulfometil)aminometilfenilacetamido]-3-(tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico resultante se recoge por filtración, se lava tres veces con 50 ml cada vez de etanol y se seca a vacío. Rendimiento: 1,61 g.

25
30 (b) A una mezcla de 1,026 g (2 milimoles) de ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(tetrazolo [4,5-b] piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 6 ml de etilhexanoato sódico 1 M en acetato de etilo, 10 ml de isopropanol y 10 ml

418293⁶¹



1 de agua se añade 1 ml (10 milimoles) de formalina al 30 %.
La mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente
para formar una solución transparente con una pequeña canti-
dad de precipitado oleoso. Después de añadir 1 g de bisulfi-
5 to sódico, la solución se agita durante 2 horas más, duran-
te las cuales el precipitado oleoso se disuelve en la solu-
ción. La mezcla de reacción se vierte en 300 ml de etanol con
intensa agitación para dar 1,61 g de 7-[o-N,N-bi(sodiosul-
fometil)aminometilfenilacetamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]pirida-
10 zin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico que se recoge
por filtración, se lava tres veces con 50 ml cada vez de eta-
nol y se seca a vacío.

EJEMPLO 8

15 A. Acido 7-[β-(o-terc-butoxicarbonilaminometilfenil)propio-
namido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-
4-carboxílico

20 Se añaden 0,41 g (2 milimoles) de N,N'-diciclohexil-
carbo-di-imida a una mezcla de 0,56 g (2 milimoles) de ácido
β-(o-terc-butoxicarbonilaminometilfenil)propiónico y 0,37 g
(2 milimoles) de 2,4-dinitrofenilo en 5 ml de tetrahidrofu-
rano y la mezcla se agita durante 1 hora a la temperatura
ambiente. La urea precipitada se separa por filtración. Al
filtrado se añade una solución de 0,73 g (2 milimoles) de
25 ácido 7-amino-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico y 0,81 g (8 milimoles) de trietilamina
en 50 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50 % y la mezcla se
agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla
de reacción se lava dos veces con 20 ml de éter cada vez y
la capa acuosa se acidula hasta pH 2 con ácido clorhídrico
30 diluido y se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato

418293⁹



1 de etilo. Los extractos combinados se lavan con 30 ml de agua,
se tratan con carbón activo, se secan sobre sulfato sódico
anhidro y se evaporan a presión reducida hasta formar un ace-
5 te. Este último se tritura con 50 ml de éter para dar ácido
7-[β-(o-terc-butoxicarbonilaminometilfenil)propionamido]-3-
(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico en forma de sólido incoloro que se recoge por filtra-
ción y se seca a vacío sobre P₂O₅.

Rendimiento: 0,33 g (26 %), p.f. 110-120° (desc.).
10 IR: ν KBr 1780, 1710, 1690, 1530, 1370, 1250, cm⁻¹.
max
UV: λ 1% NaHCO₃ 240 nm (ε 19.400), 270 nm (hombro)
max
(ε 12.500), 310 nm (hombro) (ε 5000).

15 RMN: δ DMSO-d₆ 1,37 (9H, s, terc-Bu-H), 4,96 (1H, d,
4 Hz, 6-H), 5,55 (1H, d-d, 4 y 8 Hz, 7-H), 6,99 (4H, s, H
fenílico), 7,57 (1H, d, 10 Hz, H de piridazina), 8,38 (1H, d,
10 Hz, H de piridazina), 8,69 (1H, d, 8 Hz, CONH).

Análisis para C₂₇H₃₀N₈O₆S₂·½H₂O:
Calculado: C, 51,02; H, 4,91; N, 17,63
20 Encontrado: C, 51,74; H, 4,83; N, 17,88.

B. Acido 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo-
[4,5-b]-piridazin-6-iltiometil-3-cefem-4-carboxílico

Se mezclan 0,5 ml de ácido trifluoracético y 0,28 g
(0,46 milimoles) de ácido 7-[β-(o-terc-butoxicarbonilamino-
25 metilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, enfriando a 0° y se agita
durante 30 minutos. Se añaden 50 ml de éter a la mezcla para
formar el trifluoracetato del ácido 7-[β-(o-aminometilfenil)-
30 propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico que se separa por decantación, se lava

418293

NOV. 1971



1 con éter, se disuelve en 1 ml de agua y se ajusta a pH 6 con
hidróxido amónico diluido. El producto, ácido 7-[β-(o-aminome-
tilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico, se recoge por filtración y se
5 seca a vacío sobre P₂O₅. Rendimiento: 0,10 g (42 %). P.f. 190-
197° (desc.).

IR: ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ 1760, 1665, 1600, 1535 cm⁻¹

Análisis para C₂₂H₂₂N₈O₄S₂·½H₂O:

Calculado: C, 49,33; H, 4,33; N, 20,92, S, 12,18

10 Encontrado: C, 49,04; H, 4,26; N, 20,17; S, 11,96

EJEMPLO 9

A. β-[o-(1-Etoxicarbonil-1-propen-2-ilaminometil)fenil]propio-
nato sódico

15 A una solución alcohólica de etóxido sódico (5,75 g,
0,25 átomos-gramo, de sodio metálico y 500 ml de etanol abso-
luto) se añaden 0,25 moles de ácido β-(o-aminometilfenil)pro-
piónico (obtenido por neutralización de su hidrocloreuro con
amoníaco acuoso) y 32,5 g (0,25 moles) de acetoacetato de etil-
20 lo, sucesivamente. La mezcla se calienta a reflujo durante
6 horas, se trata con carbón activo y se filtra a través de
tierra de diatomeas ("Dicalite"). El lecho del filtro se la-
va con 200 ml de etanol caliente. El filtrado y las aguas de
lavado combinados se evaporan hasta casi sequedad y se enfrían
25 a 0° para dar β-[o-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-ilaminometil)-
fenil]propionato sódico en forma de agujas incoloras que se
recogen por filtración, se lavan con 200 ml de etanol y se
secan a vacío sobre P₂O₅. Se obtiene una cantidad adicional
por concentración de las aguas madres. Rendimiento total:
30 alrededor de 50 g.



418293

1 B. Acido 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo-
[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 Se añaden 6,87 g (0,0063 moles) de cloroformiato de etilo, de una sola vez, a una suspensión agitada de 0,057 moles de β-[o-(1-etoxicarbonil-1-propen-2-ilaminometil)fenil]propionato sódico en 200 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo 1 ml de N,N-dimetilbencilamina a -15°. Se interrumpe la agitación y se añade lentamente, a lo largo de las paredes, una solución enfriada de 20,80 g (0,057 moles) de ácido 10 7-amino-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 9,60 g (0,095 moles) de trietilamina en 200 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50 %. La mezcla se agita fuertemente durante 30 minutos a 0-15°, se trata con carbón activo y se filtra a través de "Dicalite". El lecho del filtro se 15 lava con 50 ml de tetrahidrofurano acuoso al 50 % conteniendo 8 ml de trietilamina. Se añaden 3 ml de ácido fórmico a una solución combinada del filtrado y las aguas de lavado para precipitar 2,5 g del 7-ACA que no ha reaccionado, que se separa por filtración. El filtrado se mezcla con 200 ml de éter 20 y después con 15 ml de ácido fórmico. La mezcla se agita durante 10-15 minutos a la temperatura ambiente y el precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con 100 ml de éter y 500 ml de agua sucesivamente y se seca a vacío sobre P₂O₅ para dar alrededor de 20 g de ácido 25 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

30 Recristalización del ácido 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.- El producto amorfo antes descrito (13 g)

478293



1 se disuelve en 1,2 litros de solución acuosa de tetrahidrofu-
rano al 50 %, a 50-60°, con intensa agitación, se trata con
5 g de carbón activo y se filtra. El filtrado se siembra y
5 mantiene en un refrigerador durante la noche para dar alrede-
dor de 8 g de agujas finas.

EJEMPLO 10

Una suspensión de 0,361 g de la forma zwitteriónica
del ácido 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo-
[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 3 ml
10 de metanol se enfría en hielo y se trata con algunas gotas
de ácido clorhídrico concentrado hasta que se obtiene una so-
lución transparente. Precipita el hidrocloreuro de ácido 7-[β-
(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-
6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en forma de sólido de co-
15 lor pardo pálido por adición de éter y este sólido se recoge
por filtración y se seca a vacío sobre P₂O₅.

EJEMPLO 11

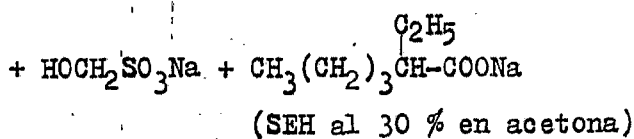
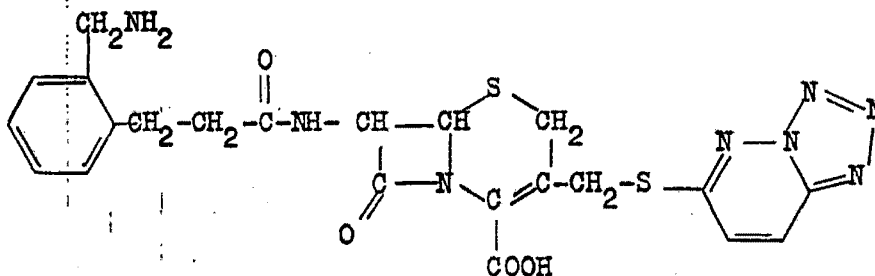
A una suspensión agitada de 0,361 g de la forma
zwitteriónica del ácido 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-
20 3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carbo-
xílico se añade una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N
a la temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución
transparente (pH 10,8). Esta solución se liofiliza inmediata-
mente para dar 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(te-
25 trazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato
sódico sólido impuro.

30

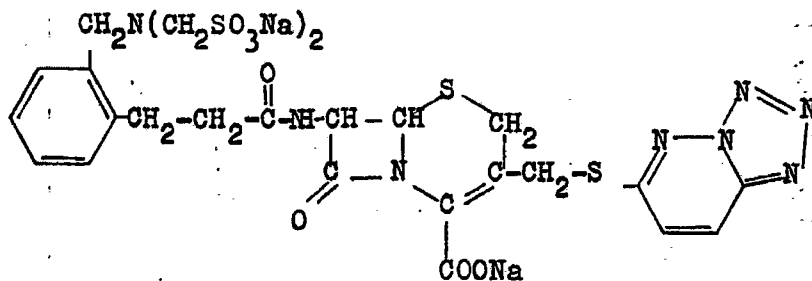


Preparaciones de dimetanosulfonato

EJEMPLO 12



- 15
1. Calentar en agua
 2. Tratar con carbón y filtrar
 3. Agregar el filtrado sobre alcohol anhidro



+ H₂O + EHA.

25

Procedimiento: En una vasija adecuada se introducen 2,0 moles (alrededor de 1053 g sobre una base anhidra) de ácido 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 540 g (4,03 moles) de formaldehído-bisulfito sódico, 3000 ml de agua y 2700 ml (4,87 moles) de 2-etilhexanoato sódico al 30 % en acetona y la mezcla se calienta a 40-45°C con agitación. La

30

mezcla se disuelve en unos 10 minutos dando una solución ama-

418293



1 rilla.

Al cabo de 15 minutos de calefacción, se añaden 50 g de carbón activo decolorante ("Darco KB") a la solución y se agita durante 15 minutos más a 40-45°C.

5 Se filtra a través de tierra de diatomeas ("Dicalite") después de calentar la mezcla de reacción a 40-45°C durante un total de 30 minutos.

Se lava la torta de carbón con 2000 ml de una mezcla de etanol y agua al 50 %.

10 Se combinan los filtrados, se ajustan a 25°C y se añade la solución a 25°C sobre 112 litros de alcohol etílico al 100 % rápidamente agitado. Se forma un precipitado amorfo blanco fino del di(sodio-metanosulfonato) de 7-[β-(o-aminometilfenil)-propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico.

15 Se agita la suspensión durante unos 10 minutos y después se filtra y se lava la torta del filtro con 15 litros de alcohol etílico al 100 %.

20 Se seca la torta a 50-55°C en una estufa con corriente forzada de aire durante unas 2 horas y después a vacío a 4-6 mm durante 24 horas.

25 El rendimiento es alrededor de 1200-1400 g de di(sodio-metanosulfonato) de 7-[β-(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico sólido, blanco, amorfo. El producto habitualmente contiene varios por ciento de agua y posibles trazas de etanol.

30 Este producto también se denomina 7-[β-[o-N,N-bi(sodiosulfometil)aminometilfenil]propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico.

- 68 -
418293



1

EJEMPLO 13

Se prepara la siguiente suspensión:

2,19 g de formaldehído-bisulfito sódico (2 equivalentes).

5

3,5 g de zwitterión de ácido 7-[β -(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (100-200 mallas).

25 ml de agua (el volumen puede modificarse).

14 ml de SEH al 30 % en isopropanol.

10

Se obtiene casi una solución en alrededor de media hora de rápida agitación a 24°C. La temperatura de la mezcla se eleva rápidamente a 40-43°C. Esta se mantiene durante unos 2 minutos y después se enfría rápidamente a 20-23°C.

15

La solución se filtra para separar algo de materia insoluble (el tiempo total en solución no debe pasar de 2 horas).

20

La solución a pH 7,3 se agrega durante un periodo de 5 minutos sobre 600 ml de etanol absoluto agitado muy rápidamente (pueden utilizarse otros alcoholes como el isopropanol anhidro). Se forma un precipitado amorfo del di(sodio-metanosulfonato) de 7-[β -(o-aminometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. La mezcla se agita durante 5 minutos. El precipitado se recoge por filtración, se lava con 60 ml de etanol (o isopropanol) y se seca a vacío a 50°C durante 24 horas. El rendimiento es alrededor de 4 g.

25

30

El producto es soluble en agua a pH aproximadamente 7 en una proporción de 200 mg/ml como mínimo. Esta solución es estable durante 2 horas como mínimo a la temperatura ambiente; las soluciones diluidas son estables durante más tiempo. El

418293



1 producto presenta el mismo espectro antibacteriano que el
zwitterión original y su actividad biológica es completa ya
se hidrolize de nuevo al zwitterión o no.

EJEMPLO 14

5 7-[β-[o-N,N-bi(sodiosulfometil)aminometilfenil]propionamido]-
3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil-3-cefem-4-carboxila-
to sódico

A. Preparación empleando hidroximetanosulfonato

10 Se agita a la temperatura ambiente durante 3,5 horas
una mezcla de 1,95 milimoles de ácido 7-[β-(o-aminometilfenil)-
propionamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-
cefem-4-carboxílico, 1,52 g (10 milimoles) de monohidrato de
hidroximetanosulfonato sódico, 6 ml (6 milimoles) de una solu-
15 ción de SEH 1 M en acetato de etilo, 10 ml de isopropanol y
10 ml de agua. La solución resultante se trata con 1 g de car-
bón activo y se vierte con agitación sobre 300 ml de etanol
absoluto. La mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
te 30 minutos para dar un producto cristalino que se recoge
por filtración, se lava tres veces con 50 ml cada vez de eta-
20 nol absoluto y se seca sobre P₂O₅ a 45-52°/1 mm durante 20 ho-
ras para dar alrededor de 1,5 g de 7-[β-[o-N,N-bi(sodiosulfo-
metil)aminometilfenil]propionamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]pirida-
zin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico, que es fácil-
mente soluble en agua (> 1 g/ml).

25 B. Preparación utilizando formalina y bisulfito sódico

(a) A una solución de 1 ml (10 milimoles) de formali-
na al 30 % y 1 g de bisulfito sódico en 10 ml de agua se aña-
den sucesivamente 2 milimoles de ácido 7-[β-(o-aminometil-
30 fenil)propionamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-
3-cefem-4-carboxílico, 6 ml de solución 1 M de SEH y 10 ml de

418293



1 isopropanol. La mezcla se agita durante 2,5 horas a la tempe-
ratura ambiente y se vierte en 300 ml de etanol. El 7-[β -[o-
N,N-bi(sodiosulfometil)aminometilfenil]propionamido]-3-(tetra-
zolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico
5 co resultante se recoge por filtración, se lava tres veces
con 50 ml cada vez de etanol y se seca a vacío. El rendimiento
es alrededor de 1,5 g.

(b) A una mezcla de 2 milimoles de ácido 7-[β -(o-ami-
nometilfenil)propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-
10 iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico, 6 ml de SEH 1 M en acetato
de etilo, 10 ml de isopropanol y 10 ml de agua se añade 1 ml
(10 milimoles) de formalina al 30 %. La mezcla se agita duran-
te 2 horas a la temperatura ambiente para dar una solución
transparente con una pequeña cantidad de un precipitado oleo-
15 so. Después de agregar 1 g de bisulfito sódico, la solución
se agita durante 2 horas más durante las cuales el precipitado
oleoso se disuelve en la solución. La mezcla de reacción se
vierte sobre 300 ml de etanol con intensa agitación para dar
alrededor de 1,5 g de 7-[β -[o-N,N-bi(sodiosulfometil)amino-
20 metilfenil]propionamido]-3-(tetrazolo [4,5-b]piridazin-6-iltio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato sódico que se recoge por filtra-
ción, se lava tres veces con 50 ml cada vez de etanol y se
seca a vacío.

Estudios in vitro e in vivo

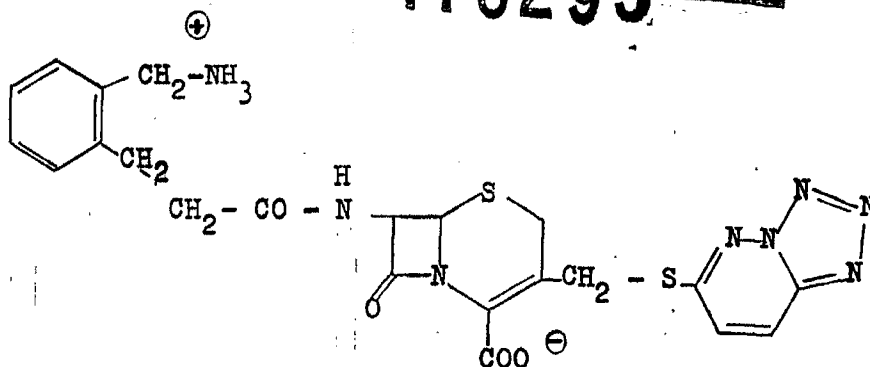
25 El ácido 7-[(o-aminometil)fenilpropionamido]-3-(tetra-
zolo [4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico es
una nueva cefalosporina semisintética de amplio espectro, que
presenta la estructura indicada a continuación:

30

418293



1

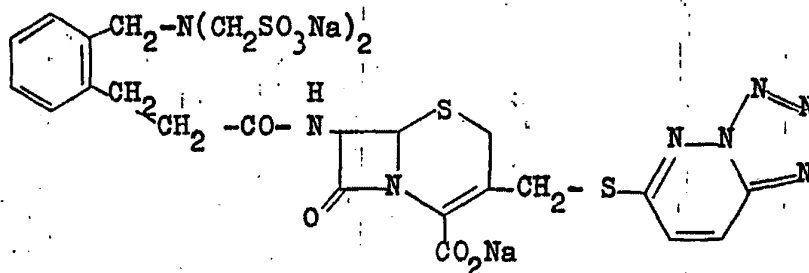


5

10

Se ha demostrado que posee excelentes actividades in vitro e in vivo contra una amplia variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluidas las que son resistentes a la cefalotina y a la cefaloridina. Su aducto con dimetanosulfonato, de estructura:

15



20

se prepara en forma de preparado soluble en agua útil para inyección y para los estudios de absorción y excreción, toxicidad aguda y posibilidad de inyección dolorosa.

25

Los estudios iniciales de la actividad antibacteriana in vitro por el método de dilución en tubo o por el método de dilución en ágar de esta nueva cefalosporina indican unas concentraciones mínimas de inhibición (C.M.I.) inferiores a 1,0 mcg/ml para todas o casi todas las variedades ensayadas de Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Diplococcus pneumoniae y unas C.M.I. habitualmente inferiores a 4 mcg/ml y con frecuencia inferiores a 1,0 mcg/ml contra diversas variedades de Salmonella enteritidis y Enterobacter

30

41829



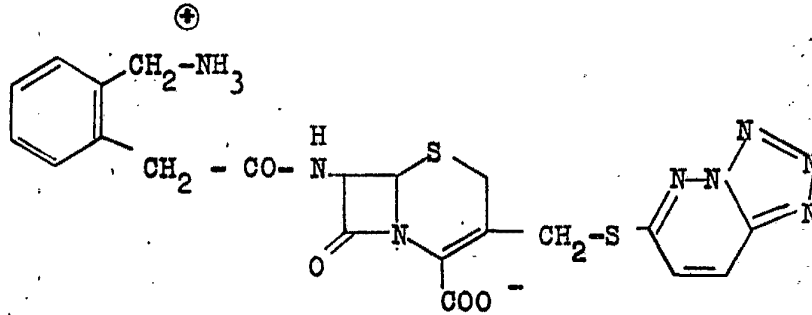
1 cloacae.

La eficacia in vivo de este compuesto por inyección subcutánea se estudió en ratones con una infección experimental causada por S. aureus patógeno, penicilinas-positivo. La dosis curativa media (DC₅₀) era alrededor de 1,6 mg/kg.

* * *

El ácido 7-[(o-aminometil)fenilacetamido]-3-(tetrazolo[4,5-b]piridazin-6-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico es una nueva cefalosporina semisintética de amplio espectro, que responde a la estructura siguiente:

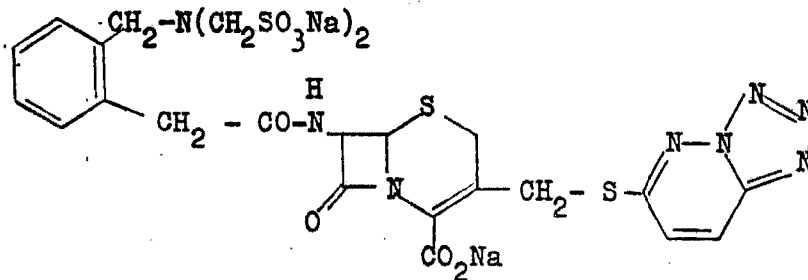
10



15

Se ha demostrado que posee excelentes actividades in vitro e in vivo contra una amplia variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluidas las que son resistentes a la cefalotina y a la cefaloridina. Su aducto con dimetanosulfonato, que tiene la estructura

20



25

se prepara en forma de preparado soluble en agua útil para inyección y para los estudios de absorción y excreción, toxicidad aguda y posibilidad de inyección dolorosa.

30

418293 NOV 7



1 Los estudios iniciales de la actividad antibacteriana in vitro por el método de dilución en tubo o por el método de dilución en ágar de esta nueva cefalosporina indican unas concentraciones mínimas de inhibición (C.M.I.) inferiores a

5 1,0 mcg/ml para todas o casi todas las variedades ensayadas de Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, varias especies de Bacillus, tales como Bacillus anthracis, mycoides y cereus, Klebsiella pneumoniae, Proteus rettgeri, Shigella y especialmente Shigella flexneri, Salmonella enteritidis y Salmonella typhosa y unas C.M.I. habitualmen-

10 te menores de 4 mcg/ml y con frecuencia menores de 1,0 mcg/ml contra diversas variedades de Escherichia coli, Klebsiella inespecificada, Proteus vulgaris, Proteus morganii, Proteus mirabilis y Enterobacter cloacae.

15 Esta serie de organismos experimentales Gram-negativos incluye 14 variedades de Enterobacteriaceae resistentes a la cefalotina (3 E. coli, 6 Proteus, 1 Enterobacter, 1 Shigella y 3 Serratia) que no son inhibidas por 100 mcg/ml de cefalotina y en muchos casos no son inhibidas por 100 mcg/ml

20 de cefaloridina y cefapirina. El compuesto de esta invención es notablemente activo contra estos organismos, inhibiendo a 12 de las 14 variedades a una concentración de 5,3 mcg/ml o menos.

25 Las C.M.I. de este compuesto no son sustancialmente reducidas en presencia de concentraciones moderadas de suero humano, v.g. hasta el 50 %. El compuesto en una solución a 37°C es muy estable a valores de pH comprendidos entre 4,6 y 8,4, con unos periodos de semidescomposición superiores a 24

30 horas.

La eficacia in vivo de este compuesto para inyección

413293



1 subcutánea se ha estudiado en ratones con infecciones expe-
rimentales causadas por diez bacterias patógenas entre las
que se encuentra el S. aureus penicilinas-positivo y el
5 E. coli cefalosporinas-positivo. Las bacterias utilizadas
son variedades de S. aureus, S. pyogenes, D. pneumoniae,
E. coli, K. pneumoniae, P. vulgaris y S. marcescens. La do-
sis curativa media (DC_{50}) nunca ha pasado de 20 mg/kg, sola-
mente dos veces ha pasado de 10 mg/kg y en siete casos ha
sido de 3,2 mg/kg o menos con un mínimo de 0,2 mg/kg.

10 Se determinaron los niveles en sangre en ratones des-
pués de la inyección subcutánea de este compuesto a dosis
tan bajas como 5 mg/kg y se observó una excelente absorción;
la recuperación en la orina era buena (alrededor del 60 %) y
la cromatografía en papel de la orina indicó que este compues-
15 to era la única sustancia bioactiva presente, demostrando su
estabilidad metabólica.

Los ensayos de toxicidad aguda en ratones por adminis-
tración intravenosa de dosis tan altas como 1000 mg/kg no pro-
dujeron muertes. Dos ensayos destinados a medir la irrita-
20 ción local de los tejidos después de la inyección demostra-
ron que no se producían irritaciones a concentraciones del
12,5 % o menos.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

25 REIVINDICACIONES

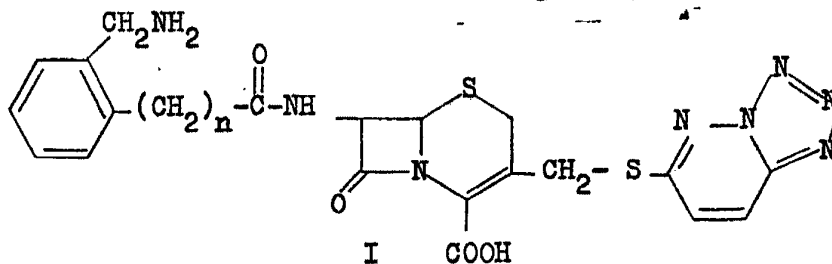
1. Un procedimiento para la preparación de agentes antibacterianos.

30



418293

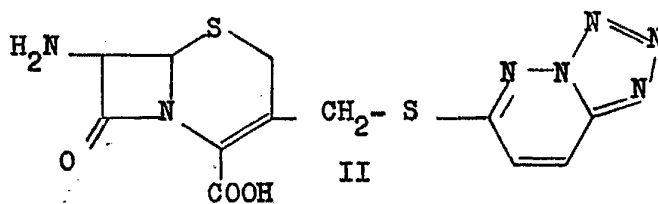
1



5

donde n es 1 ó 2 y sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables y ésteres fácilmente hidrolizables de los mismos; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

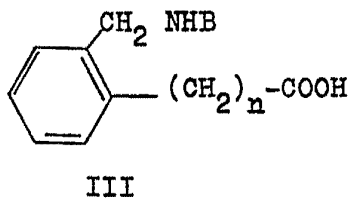
10



15

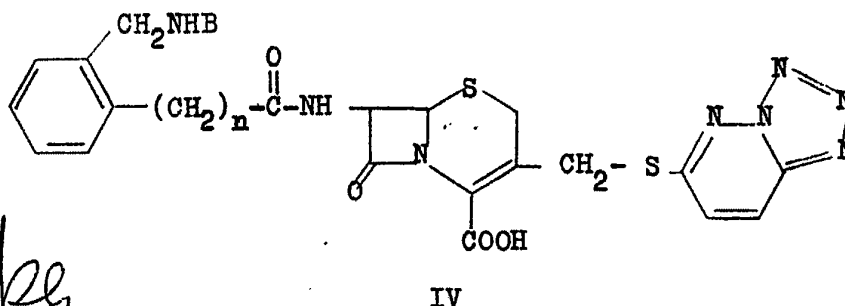
o una sal o un éster fácilmente hidrolizable del mismo, con un derivado acilante de un ácido, de fórmula:

20



donde B es un grupo protector del grupo amino y n es el definido anteriormente, para producir un compuesto de fórmula:

25



30

Reg

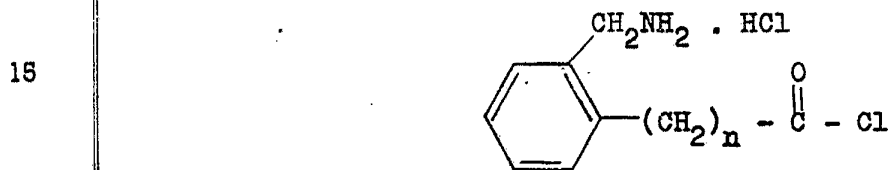


1 donde B y n son los definidos anteriormente, o una sal o un
 éster fácilmente hidrolizable del mismo y posteriormente se-
 5 parar el grupo B protector del amino para producir el compues-
 to deseado de fórmula I o una sal no tóxica y farmacéuticamen-
 te aceptable o un éster fácilmente hidrolizable del mismo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 el agente acilante de fórmula III es el haluro de acilo, el
 anhídrido mixto o el éster activado.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,
 10 donde el grupo B protector del amino es terc-butoxicarbonilo
 o 1-carboetoxi-1-propenilo-2.

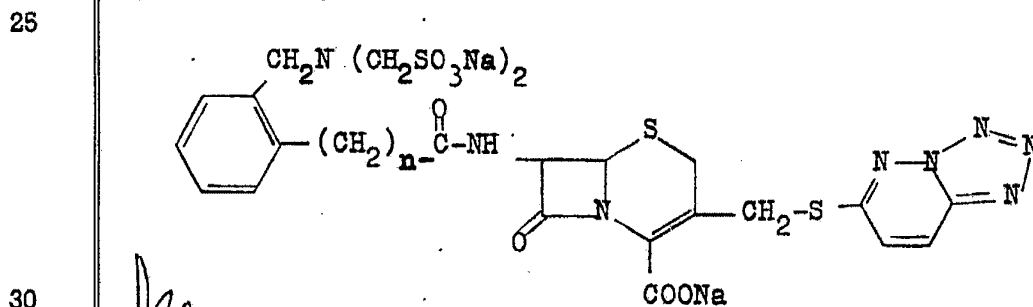
4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
 el agente acilante es un compuesto de fórmula



donde n es 1 ó 2.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
 20 caciones 1, 2 ó 3, donde el grupo protector del amino se sepa-
 ra por tratamiento con ácido fórmico o ácido trifluoroacético.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-
 caciones 1 a 5, donde se prepara la sal dimetanosulfonato só-
 dico de fórmula:

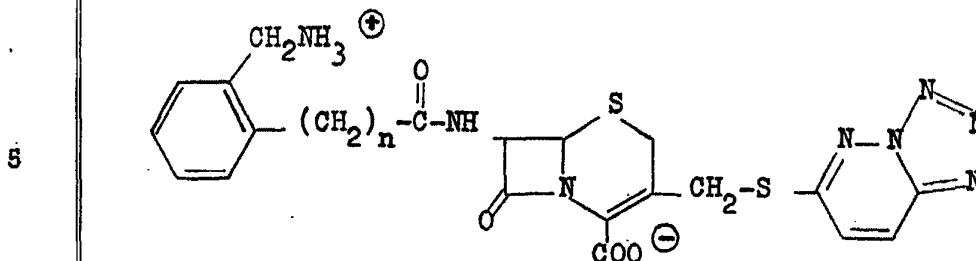


Handwritten signature or initials.

477-8293



1 donde n es 1 ó 2, por reacción del zwitterión de fórmula:



con agua, formaldehído-bisulfito sódico o una fuente del mismo y una base sódica fuerte.

10 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES ANTI BACTERIANOS.

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

Madrid, 29 de agosto 1.973

BERNARDO UNGRÍA

P. P.

20

25

30