

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

18 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	440.707	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		3-9-75	

440,707

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
502.991	3-9-74	Estados Unidos
590.971	27-6-75	Estados Unidos.

64 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

65 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS

67 SOLICITANTE (S)

BRISTOL-MYERS COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue, NEW YORK, New York 10022, Estados Unidos.

67 INVENTOR (ES)

William J. Gottstein; Murray A. Kaplan; Alphonse P. Granatek.

68 TITULAR (ES)

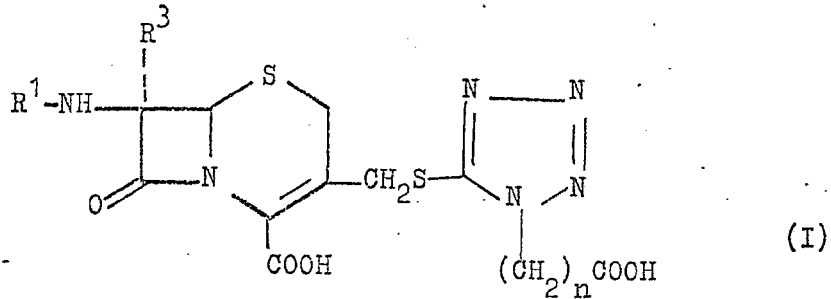
64 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de la siguiente estructura:

5

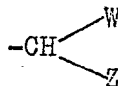


10

donde R¹ es acilo o hidrógeno y n es un número entero de 1 a 9 inclusive y R³ es hidrógeno o metoxi, un éster o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ésteres de los compuestos de fórmula I incluyen los que contienen el grupo de fórmula

15



20

donde, cuando W representa hidrógeno, Z representa alcanóilo inferior, benzoílo, naftoílo, furoílo, tenoílo, nitrobenzoílo, metilbenzoílo, halobenzoílo, fenilbenzoílo, N-ftalimido, N-succinimido, N-sacarino, N-alquil(inferior)carbamoílo, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, fenoxi, carbalcoxi, carbobenzoílo, carbamoílo, benciloxi, clorobenciloxi, carbofenoxi, carbob-terc-butoxi o alquil(inferior)sulfonilo y, cuando W representa carboalcoxi, Z representa carboalcoxi y, cuando W representa fenilo, Z representa benzoílo o ciano o cuando W y Z están unidos representan un grupo 2-oxocicloalquilo de 4 a 8 átomos de carbono ambos inclusive.

25

30

En las realizaciones preferidas de esta invención, R² es hidrógeno, pivaloíloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo, β,β,β-tricloroetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo.

1 Como se indica más adelante con más detalle, esta invención también proporciona sales de estos ácidos. La estereoquímica del núcleo bicíclico es la encontrada en la Cefalosporina C.

5 El término acilo (R^1) incluye, aunque sin limitarse a ellos, los grupos de las siguientes estructuras:

(i) $R^u C_n H_{2n} CO-$, donde R^u es arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalquilo, arilo sustituido, cicloalquilo sustituido o un grupo heterocíclico no aromático o mesoiónico y n es un número entero de 1 a 4. Son ejemplos de este grupo el fenilacetilo; fenilacetilo sustituido, v.g. fluorfenilacetilo, nitrofenilacetilo, aminofenilacetilo, β -(o-aminometilfenil)propionilo, o-aminometilfeniltioacetilo, o-, m- y p-guanidino-fenilacetilo, o-, m- y p-aminometilfenilacetilo, acetoxifenilacetilo, metoxifenilacetilo, metilfenilacetilo o hidroxifenilacetilo; N,N-bis(2-cloroetil)aminofenilpropionilo; tien-2- y 3-acetilo; 4-isoxazolil- y 4-isoxazolil(sustituido)acetilo; 1-ciclohexenilacetilo, 2-aminometil-1-ciclohexenilacetilo, 1,4-ciclohexadienilacetilo, 2-aminometil-1,4-ciclohexadienilacetilo; piridilacetilo; tetrazolilacetilo (otros grupos heterociclo-acetilo de este tipo están descritos en las patentes estadounidenses 3.819.623 y 3.516.997) o un grupo sidnonacetilo descrito en las patentes estadounidenses 3.681.328, 3.530.123 y 3.563.983. El grupo 4-isoxazolilo sustituido puede ser un grupo 3-aryl-5-metil-isoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo, por ejemplo, fenilo o halofenilo, v.g. clorofenilo o bromofenilo. Un grupo acilo de este tipo es el 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-acetilo y otro es aquel en el que el grupo isoxazol es sustituido por isotiazol, como se describe en la patente estadounidense

10

15

20

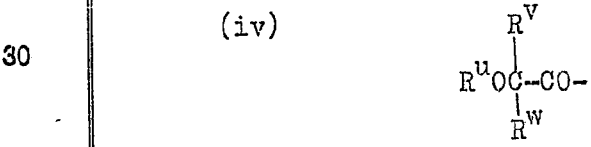
25

30

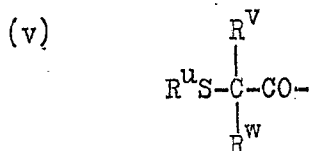
1 3.551.440. Otros grupos acilo de este tipo son cianoacetilo
 (y compuestos similares descritos en la patente estadounidense
 5 3.719.673), (3,5,7-triaza-1-azonia-1-adamantil)acetilo
 (descrito en la patente estadounidense 3.720.669), m-amino-
 piridinioacetilo (descrito en la patente estadounidense
 3.757.013), o-, m y p-(2'-aminoetoxi)fenilacetilo (descrito
 en la patente estadounidense 3.759.905), 4,5-dimetoxicarbo-
 nil-1,2,3-triazol-1-ilacetilo o 4-ciano-1,2,3-triazol-1-il-
 10 acetilo (descrito en la patente estadounidense 3.821.206),
 imidazol-(1)acetilo (descrito en la patente estadounidense
 3.632.810), p-aminometilfenilacetilo (descrito en la patente
 estadounidense 3.382.241), o-aminometil-p-hidroxifenilaceti-
 lo (descrito en la patente estadounidense 3.823.141), β-(o-
 aminometilfenil)propionilo (descrito en la patente estadouni-
 15 dense 3.813.391), α-amino-2,4,6-cicloheptatrienil-acetilo
 (descrito en la patente estadounidense 3.539.562) y alcoxi(in-
 ferior)carbonilacetilo (descrito en la patente estadouniden-
 se 3.557.104);

20 (ii) $C_nH_{2n+1}CO-$, donde n es un número entero de 1 a 7.
 El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y, si se desea,
 puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o
 sustituido, por ejemplo con un grupo ciano. Son ejemplos de
 estos grupos cianoacetilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo,
 25 butiltioacetilo y trifluormetiltioacetilo;

(iii) $C_nH_{2n-1}CO-$, donde n es un número entero de 2 a
 7. El grupo alquenoílo puede ser lineal o ramificado y, si se
 desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o
 azufre. Un ejemplo es el grupo aliltioacetilo;



1 donde R^u tiene el significado definido bajo el epígrafe (i)
y además puede ser bencilo y R^v y R^w , que pueden ser igua-
les o diferentes, representan cada uno de ellos hidrógeno,
fenilo, bencilo, fenetilo o alquilo inferior. Son ejemplos
5 de estos grupos el fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo,
2-fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, benciloxicarbonilo,
2-metil-2-fenoxipropionilo, p-cresoxiacetilo y p-metiltiofe-
noxiacetilo;



10 donde R^u tiene el significado definido bajo el epígrafe (i)
y, además, puede ser bencilo y R^v y R^w tienen los significa-
dos definidos bajo el epígrafe (iv). Son ejemplos de estos
15 grupos el S-feniltioacetilo; S-clorofeniltioacetilo, S-fluor-
feniltioacetilo, piridiltioacetilo y S-benciltioacetilo y
o-aminometilfeniltioacetilo, p-aminometilfeniltioacetilo
(descrito en la patente estadounidense 3.663.540), cianome-
tiltioacetilo (descrito en la patente francesa 2.194.417),
20 4-piridiltioacetilo (descrito en la patente estadounidense
3.503.967) y heterociclomercaptoacetilo (descrito en la pa-
tente estadounidense 3.627.760);

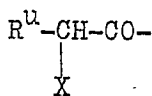
(vi) $R^u Z(CH_2)_m CO-$ donde R^u tiene el significado de-
finido bajo el epígrafe (i) y además puede ser bencilo, Z es
25 un átomo de oxígeno o azufre y m es un número entero de 2 a
5. Un ejemplo de estos grupos es el S-benciltiopropionilo;

(vii) $R^u CO-$, donde R^u tiene el significado definido
bajo el epígrafe (i). Son ejemplos de estos grupos el ben-
zoílo, benzoílo sustituido (v.g. aminobenzoílo), 4-isoxazo-
30 lil-carbonilo, 4-isoxazolil(sustituido)carbonilo, ciclopen-

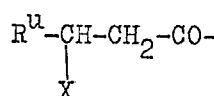
1 tanocarbonilo, sidnoncarbonilo, naftoílo y naftoílo sustitui-
do (v.g. 2-etoxinaftoílo), quinoxalinilcarbonilo y quinoxala-
linil(sustituído)carbonilo (v.g. 3-carboxi-2-quinoxalinilcar-
bonilo). Otros sustituyentes posibles del benzoílo son al-
5 quilo, alcoxi, fenilo o fenilo sustituido con carboxi, alquil-
amido, cicloalquilamido, alilamido, fenilalquil(inferior)ami-
do, morfolinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, piperidinocar-
bonilo, tetrahidropiridino, furfurilamido o N-alquil-N-anili-
no o derivados de los mismos y tales sustituyentes pueden en-
10 contrarse en las posiciones 2 o 2 y 6. Son ejemplos de estos
grupos benzoílo sustituidos, el 2,6-dimetoxibenzoílo, 2-bife-
nilcarbonilo, 2-metilaminobenzoílo y 2-carboxibenzoílo. Cuando
el grupo R^u representa un grupo 4-isoxazolilo sustituido, los
sustituyentes pueden ser los indicados bajo el epígrafe (i).
15 Son ejemplos de estos grupos 4-isoxazol el 3-fenil-5-metiliso-
xazol-4-il-carbonilo, 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-
carbonilo y 3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il-carbo-
nilo;

(viii)

20



o



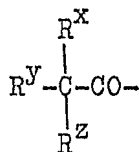
25

30

donde R^u tiene el significado definido bajo el epígrafe (i)
y X es hidrazino, guanidino, ureido, tioureido y tioureido
sustituido como se describe en la patente estadounidense
3.741.962, alofanimido (como en la patente estadounidense
3.483.188), 3-guanil-1-ureido (véase la patente estadouniden-
se 3.579.501), cianamino (véase la patente estadounidense
3.796.709), amino, amino sustituido (v.g. acilamido o un gru-
po obtenido por reacción del grupo amino y/o el grupo o gru-
pos de la cadena lateral en la posición 7 con un aldehído o

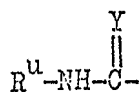
1 cetona, v.g. formaldehido, acetaldehido, butiraldehido, ace-
tilacetona, metilacetoacetamida, benzaldehido, salicilaldehi-
do, acetona, metil-etil-cetona o acetoacetato de etilo), hi-
droxi, carboxi (como se describe en las patentes estadouniden
5 ses 3.282.926 y 3.819.601), carboxi esterificado (como se des-
cribe, por ejemplo, en la patente estadounidense 3.635.961),
triazolilo, tetrazolilo, ciano, halógeno, aciloxi (v.g. for-
miloxi o alcanoil(inferior)oxi) o un grupo hidroxii eterifica-
do. Son ejemplos de estos grupos acilo el α -aminofenilaceti-
10 lo, α -carboxifenilacetilo, 2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imida-
zolidinilo, α -amino-p-hidroxifenilacetilo, α -amino-p-acetoxi-
fenilacetilo, α -hidroxifenilacetilo y α -formiloxifenilacetilo
u otros grupos acilo de este tipo como se describe, por ejem-
plo, en las patentes estadounidenses 3.812.116 y 3.821.017
15 y α -amino-2- o 3-tienilacetilo (véase la patente estadouniden-
se 3.342.677) y α -amino-3-, 4- o 5-isotiazolacetilo (véase la
patente estadounidense 3.579.506) y otros grupos α -amino y
 α -hidroxii-heterociclo-acetilo como los descritos, por ejemplo,
en la patente estadounidense 3.821.207;

20 (ix)



donde R^x , R^y y R^z , que pueden ser iguales o diferentes, repre-
sentan cada uno de ellos alquilo inferior, fenilo o fenilo
25 sustituido. Un ejemplo de estos grupos acilo es el trifenil-
carbonilo;

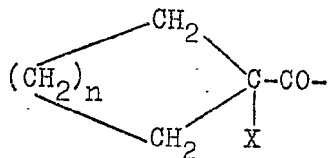
(x)



30 donde R^u tiene el significado definido bajo el epígrafe (i)
y además puede ser hidrógeno, alquilo inferior o alquilo infe-

1 rior halogenado e Y representa oxígeno o azufre. Un ejemplo de estos grupos es el $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}$;

(xi)



5

donde X tiene el significado definido bajo el epígrafe (viii) anteriormente y n es un número entero de 1 a 4. Un ejemplo de estos grupos acilo es el 1-amino-ciclohexanocarbonilo;

(xii) aminoacilo; por ejemplo $\text{R}^w\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$,

10

donde n es un número de 1 a 10 o $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, donde m es 0 o un número entero de 1 a 10 y n es 0, 1 o 2, R^w es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o carboxi o un grupo como el definido en relación con R^u anteriormente y Ar es un grupo arileno, v.g. p-fenileno o 1,4-naftileno.

15

En la patente británica 1.054.806 se describen ejemplos de estos grupos. Un grupo de este tipo es el grupo p-aminofenilacetilo. Otros grupos acilo de este tipo son los derivados de aminoácidos naturales, v.g. δ -aminodipoilo y sus derivados, v.g. N-benzoil- δ -aminodipoilo;

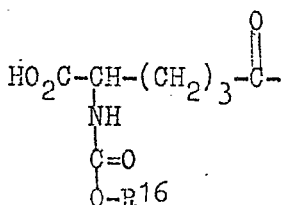
20

(xiii) Grupos glioxililos sustituidos de fórmula

$\text{R}^y.\text{CO}.\text{CO}-$; donde R^y es un grupo alifático, aralifático o aromático, v.g. un grupo tienilo, un grupo fenilo o un grupo fenilomono-, di- o tri-sustituido, siendo los sustituyentes, por ejemplo, uno o más átomos de halógeno (F, Cl, Br o I), grupos metoxi, grupos metilo o grupos amino o un anillo benzenico fusionado como se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidense 3.546.219 y 3.573.294;

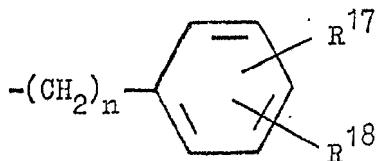
25

(xiv)



30

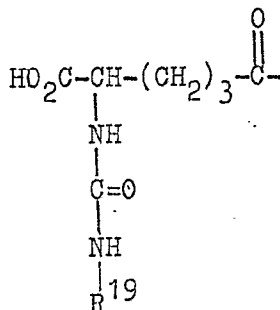
1 donde R¹⁶ es alquilo inferior o un grupo aralquilo de fórmula



donde n es un número entero de 1 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa H, Cl, Br, F, NO₂, alquilo inferior o alcoxi inferior;

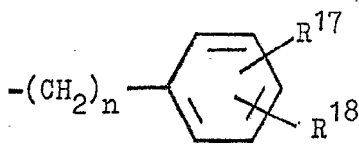
10

(xv)



15

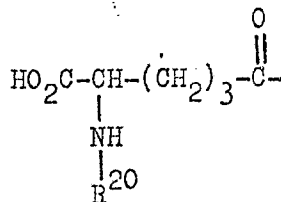
donde R¹⁹ es alquilo inferior o un grupo de fórmula



donde n es un número entero de 0 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa H, Cl, Br, F, NO₂, alquilo inferior o alcoxi inferior;

25

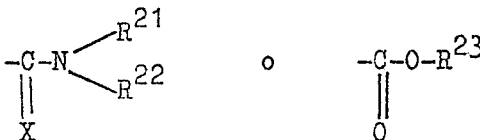
(xvi)



donde R²⁰ es un α-halo- o α,α-dihalo-alcanofilo C₂-C₄ o R²⁰ es N-isoborniloxycarbonilo, como se describe en la patente estadounidense 3.819.619, o bien R²⁰ es un grupo de fórmula

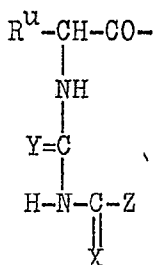
30

1 mula:



5 donde R²¹ y R²² son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, halofenilo, tolilo, alcoxi(inferior)fenilo o naftilo, X es oxígeno o azufre y R²³ es alquilo inferior, como se ha descrito en la patente estadounidense 3.819.621 o bien R²⁰ es hidrógeno (como en la Cefalosporina C);

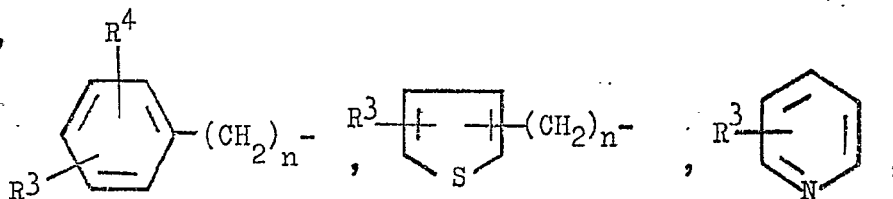
10 (xvii)



15

donde R^u tiene el significado definido bajo el epígrafe (i), X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclormetilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

20

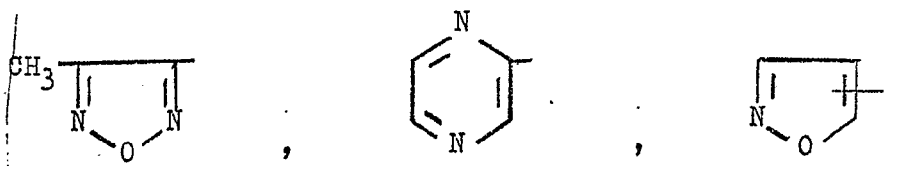


25

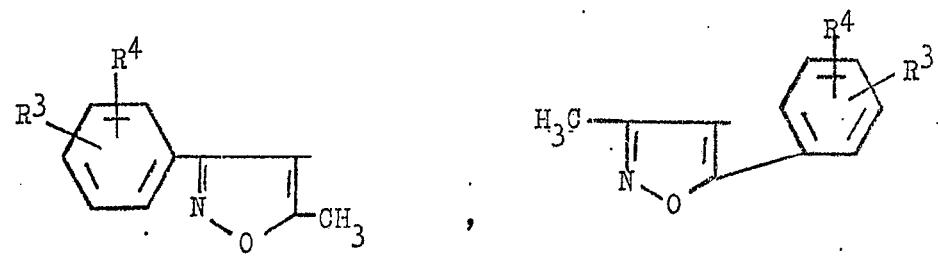


30

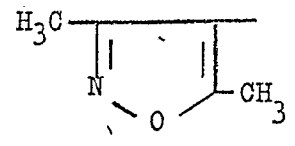
1



5



10



15

n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de los grupos R³ y R⁴ es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior) amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquil inferior (comprendidos los grupos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluorometilo. En las realizaciones preferidas, R^u es fenilo, p-hidroxifenilo o 2- o 3-tienilo y Z es 2-furilo o fenilo.

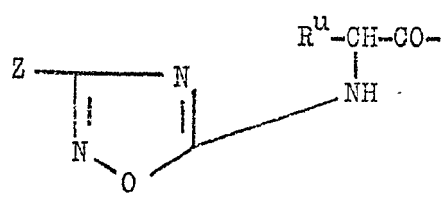
20

25

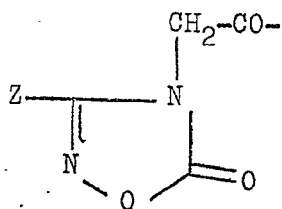
Se encuentran ejemplos en las patentes estadounidenses 3.687.949 y 3.646.024;

(xviii)

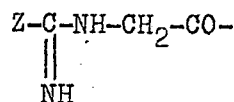
30



1



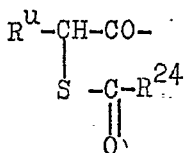
5



donde R^u tiene el significado definido en el epígrafe (i) y Z tiene el significado definido en (xvii). Los ejemplos están descritos en las patentes estadounidenses 3.626.024 y 3.692.779;

10

(xix)



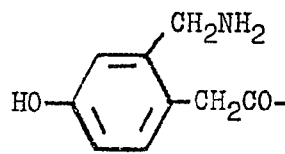
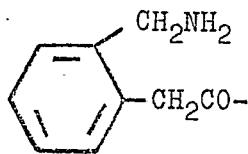
15

donde R^u tiene el significado definido en el epígrafe (i) y R²⁴ es alquilo inferior, cicloalquilo, arilo o ciertos grupos heterocíclicos. Se encuentran ejemplos en la patente estadounidense 3.778.436.

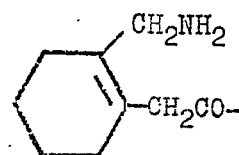
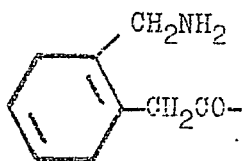
20

Una realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I, donde R¹ tiene la siguiente estructura:

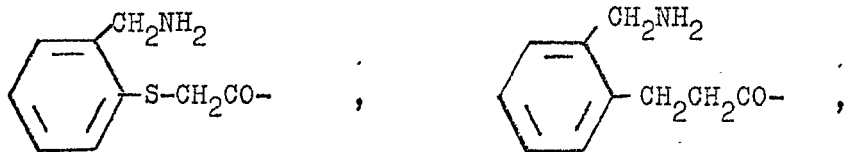
25



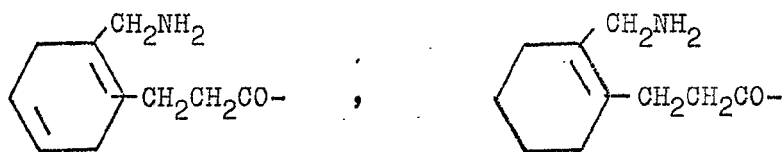
30



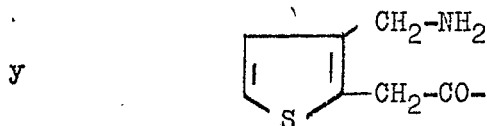
1



5



10



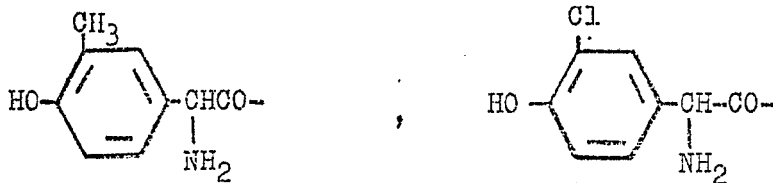
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I en configuración D en la cadena lateral 7, donde R¹ tiene la siguiente estructura:

20

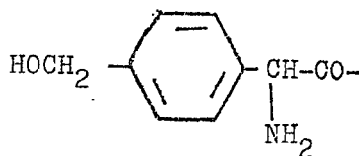


25

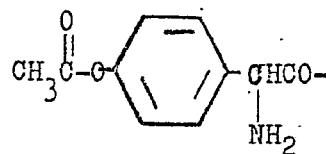
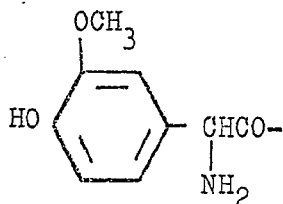


30

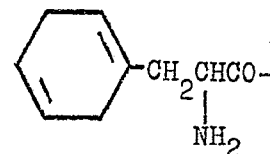
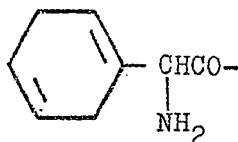
1



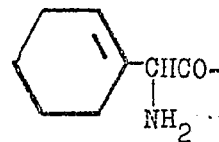
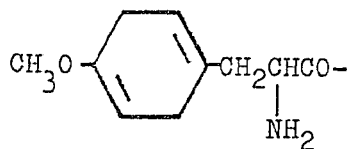
5



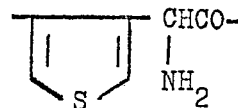
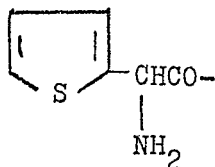
10



15



20

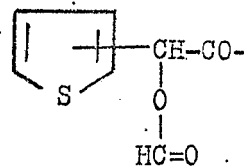
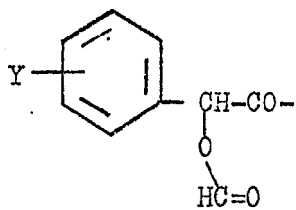


25

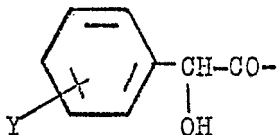
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I en configuración D en la cadena lateral 7, donde R¹ tiene la siguiente estructura:

30

1



5



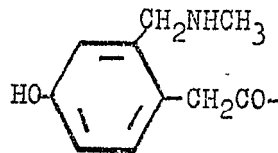
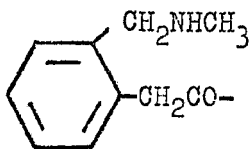
10

e Y es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluormetilo, amino, nitro, hidroxilo, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono.

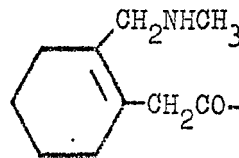
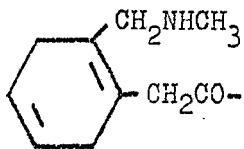
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R¹ tiene la siguiente estructura:

20

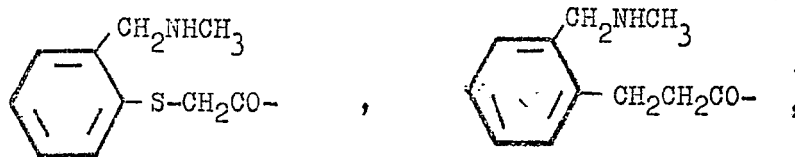


25

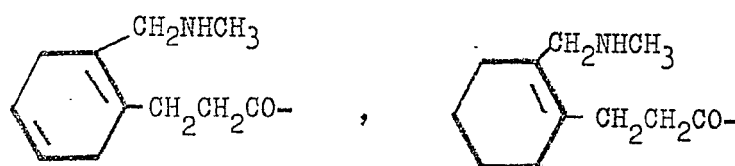


30

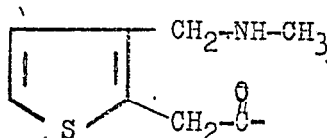
1



5



10



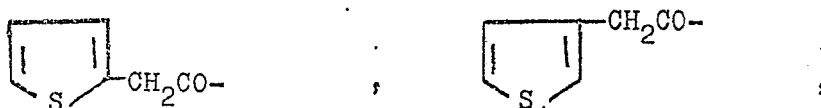
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R¹ tiene la siguiente estructura:

20



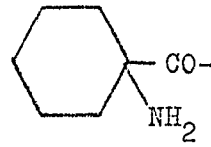
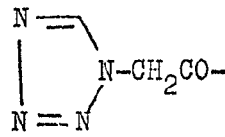
25



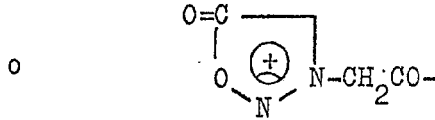
30



1



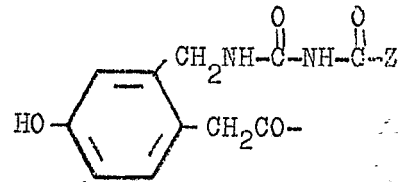
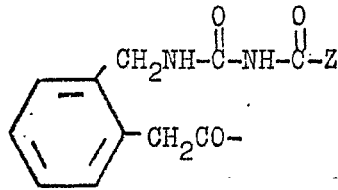
5



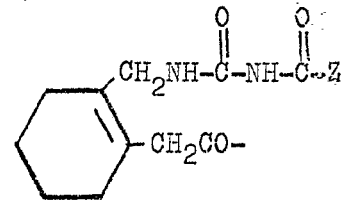
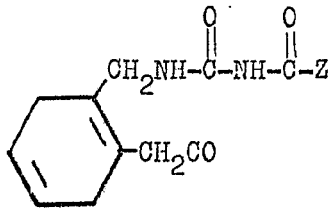
10

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R¹ tiene la siguiente estructura:

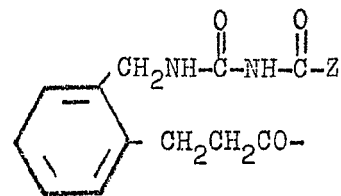
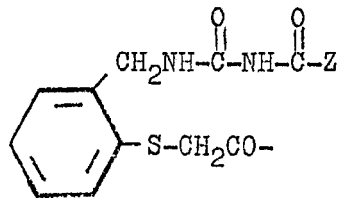
15



20

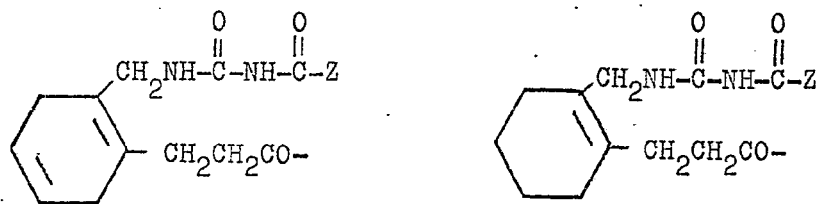


25

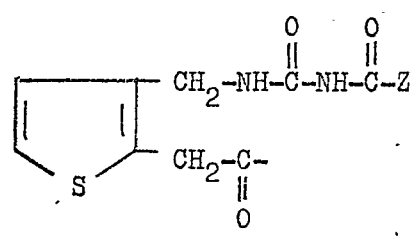


30

1



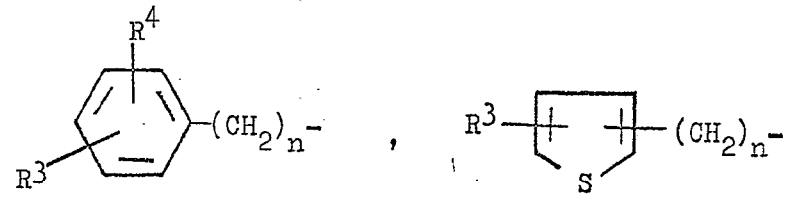
5



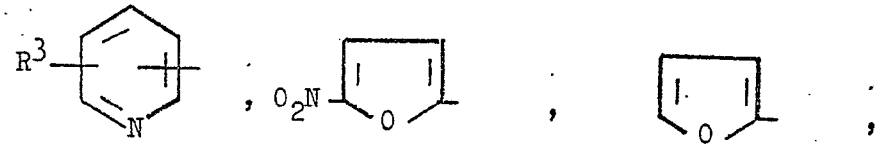
10

donde Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

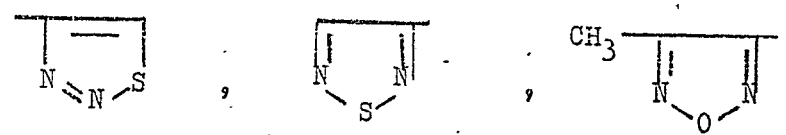
15



20

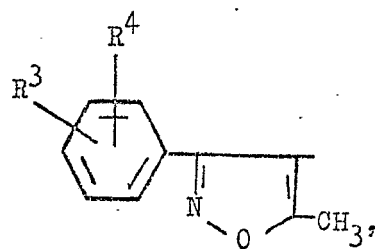
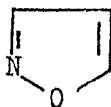
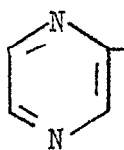


25

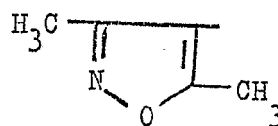
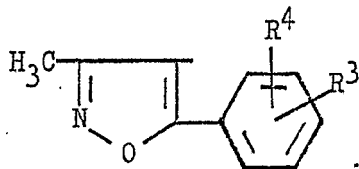


30

1



5



10

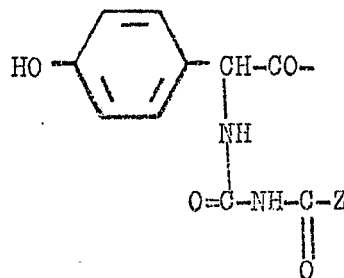
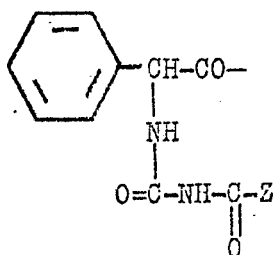
n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de los grupos R^3 y R^4 es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior) amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluometilo. En las realizaciones más preferidas, Z es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 5-nitro-2-furilo.

15

20

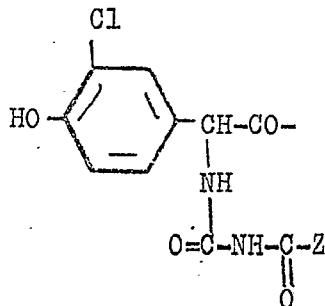
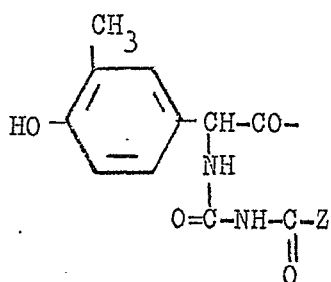
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I en configuración D en la cadena lateral 7, donde R^1 tiene la siguiente estructura:

25

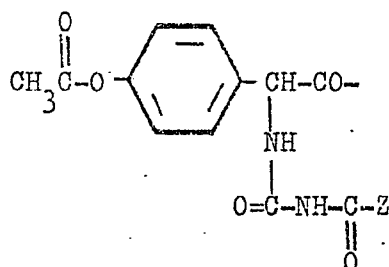
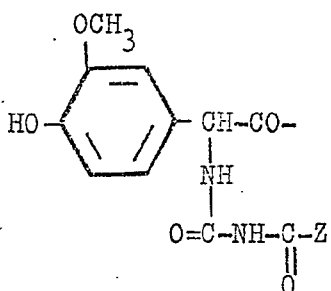


30

1

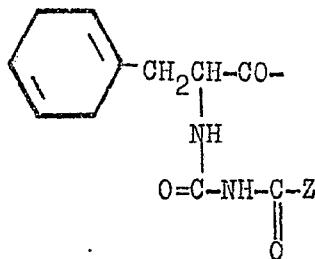
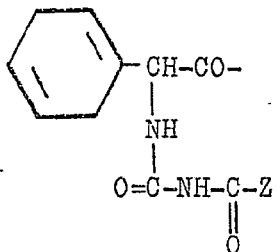


5

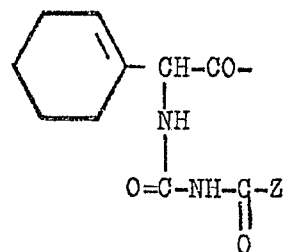
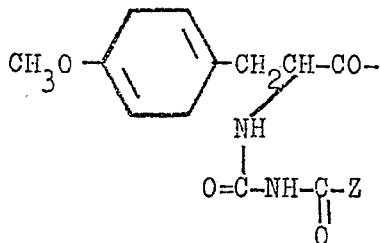


10

15

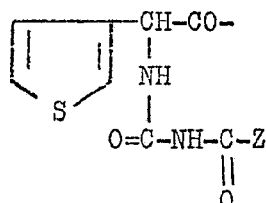
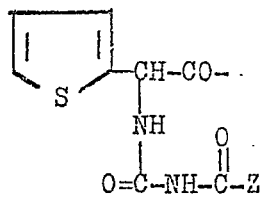


20



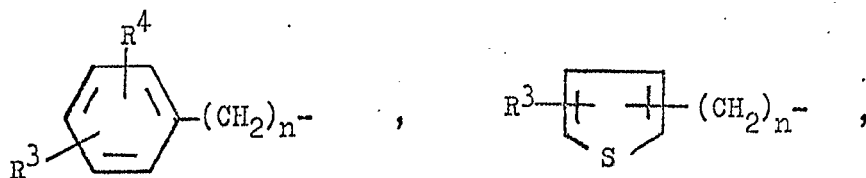
25

30

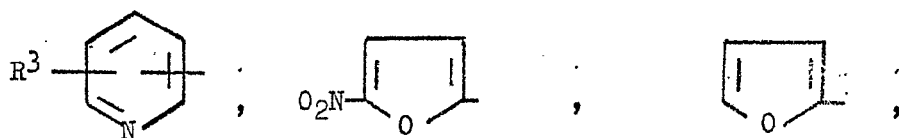


1 donde Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6
o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometi-
lo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de
carbono,

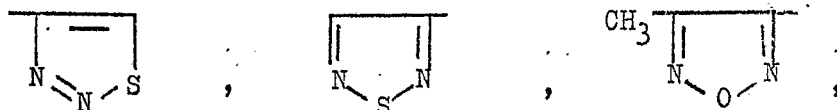
5



10

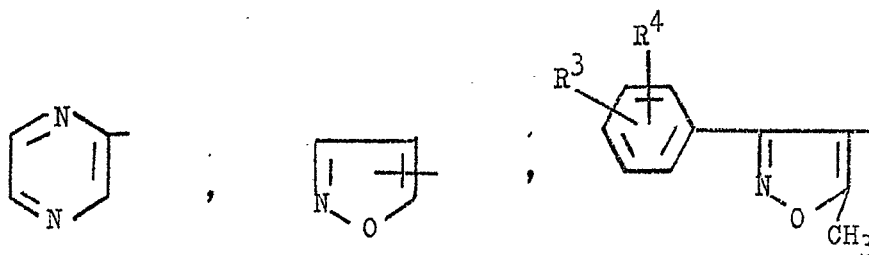


15

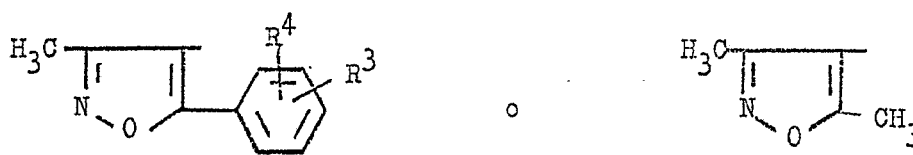


20

25

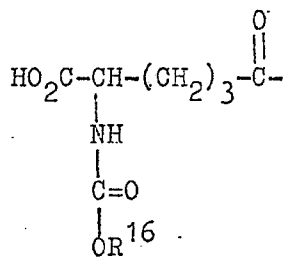


30

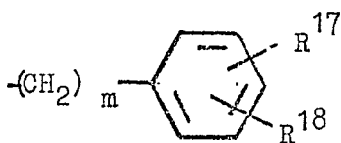


1 n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de
los grupos R³ y R⁴ es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)
amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alqui-
5 lo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bro-
mo, flúor o trifluometilo. En las realizaciones más prefe-
ridas, Z es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 5-nitro-
2-furilo.

10 Otra realización preferida de la invención está cons-
tituida por los compuestos de Fórmula I donde R² es H, R³ es
H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9, R¹ tiene la fór-
mula:



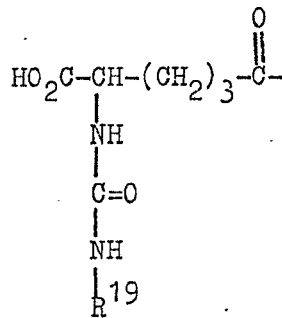
donde R¹⁶ es alquilo inferior o un grupo aralquilo de fór-
mula



25 donde m es un número entero de 0 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son igual-
les o diferentes y cada uno de ellos representa H, Cl, Br,
F, NO₂, alquilo inferior o alcoxi inferior.

30 Otra realización preferida de esta invención está
constituida por los compuestos de Fórmula I donde R² es H,
R³ es H o metoxi y n es un número entero de 1 a 9, R¹ tiene
la fórmula:

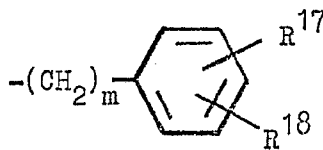
1



5

donde R^{19} es alquilo inferior o un grupo de fórmula

10

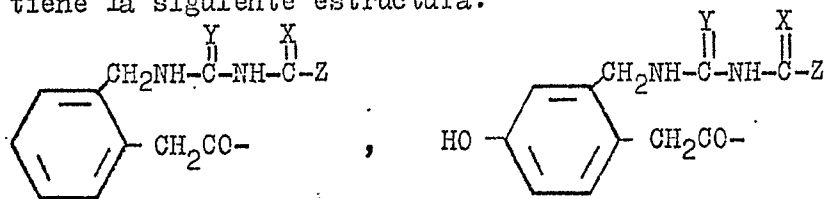


donde m es un número entero de 0 a 6 y R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y cada uno representa H, Cl, Br, F, NO_2 , alquilo inferior o alcoxi inferior.

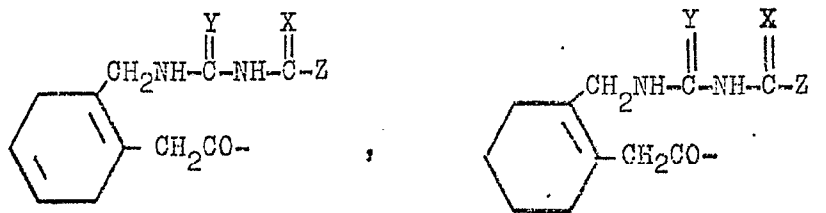
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R^3 es metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetoniilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β -tricloroetilo y donde R^1 tiene la siguiente estructura:

20

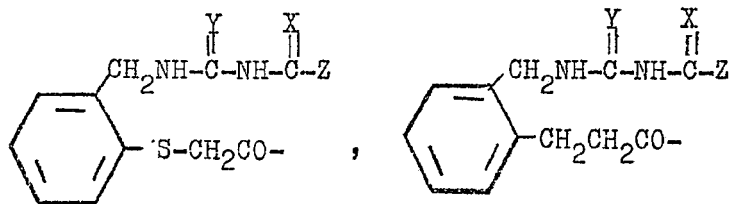


25

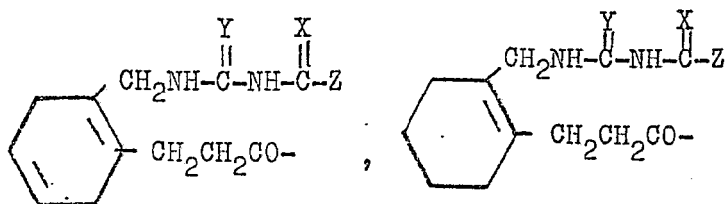


30

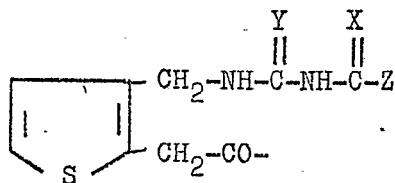
1



5



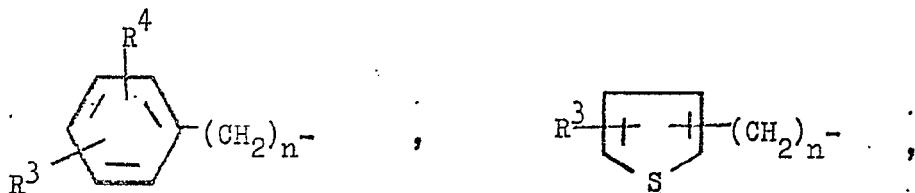
10



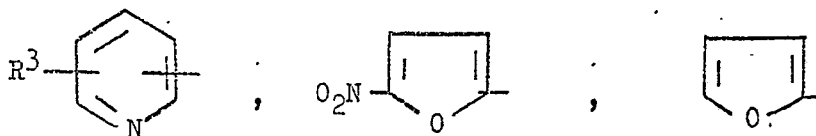
15

donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa amino, alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

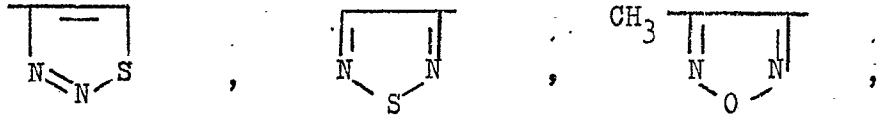
25



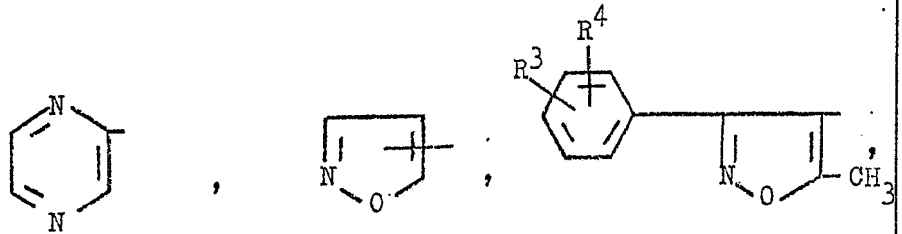
30



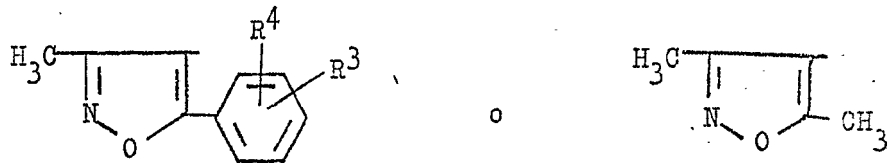
1



5



10



15

20

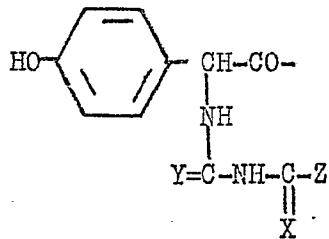
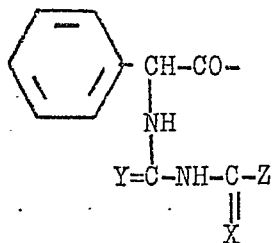
n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de los grupos R^3 y R^4 es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)amino, alcancil(inferior)amino, alcancil(inferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluormetilo.

25

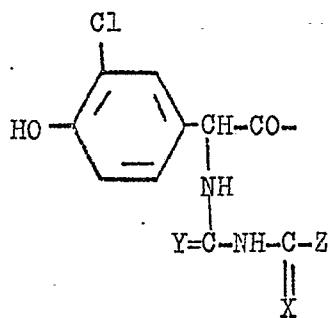
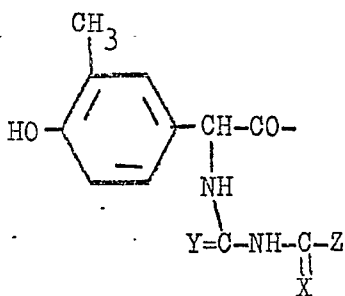
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R^3 es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β -tricloroetilo, está en la configuración D en la cadena lateral 7 y R^1 tiene la estructura

30

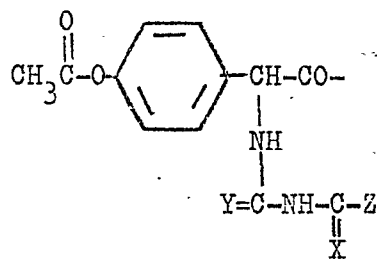
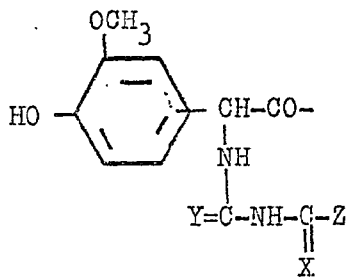
1



5

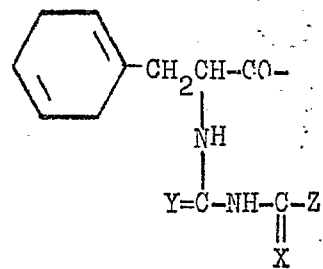
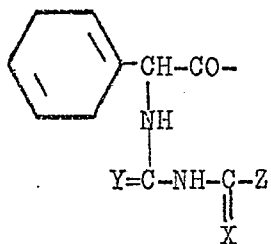


10

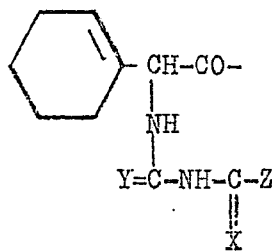
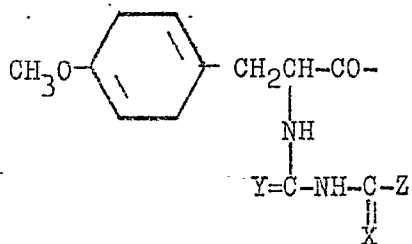


15

20



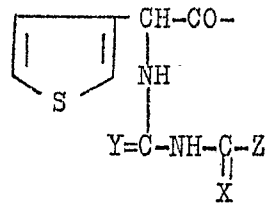
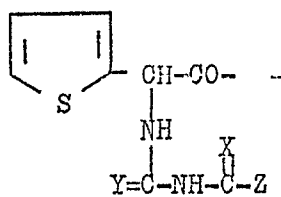
25



30

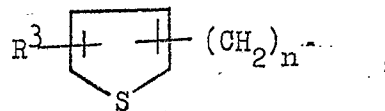
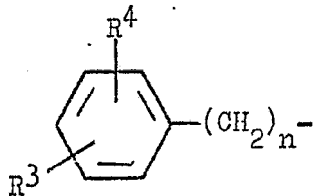
1

5

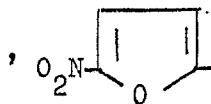
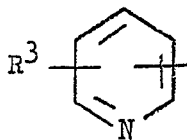


donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa amino, alquilo inferior, cicloalquilo de 4,5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

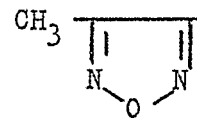
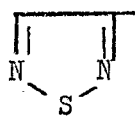
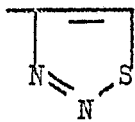
10



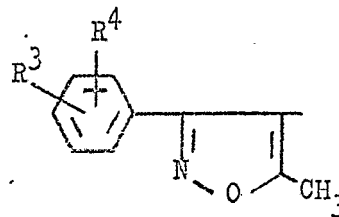
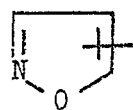
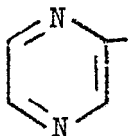
15



20

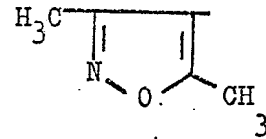
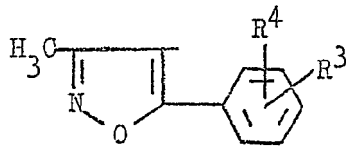


25



30

1



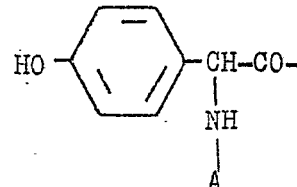
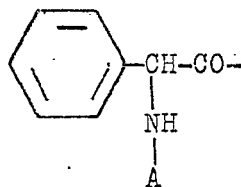
5

n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada grupo R³ y R⁴ es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluormetilo.

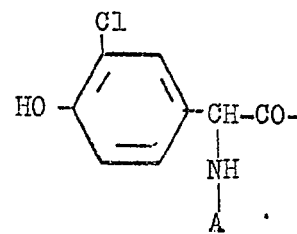
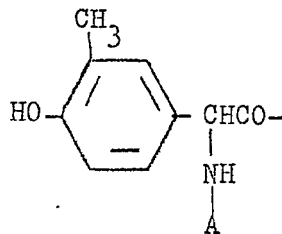
10

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R² es H, R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 inclusive y R¹ tiene la configuración D en el átomo de carbono α y responde a la fórmula:

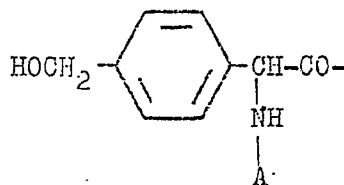
15



20

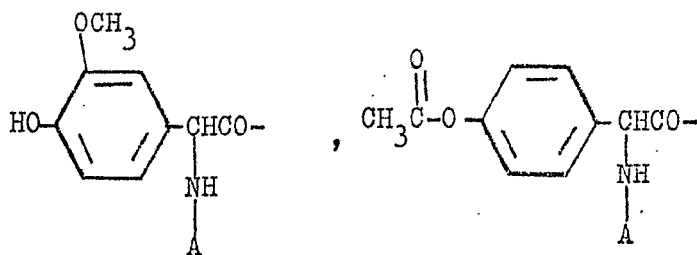


25

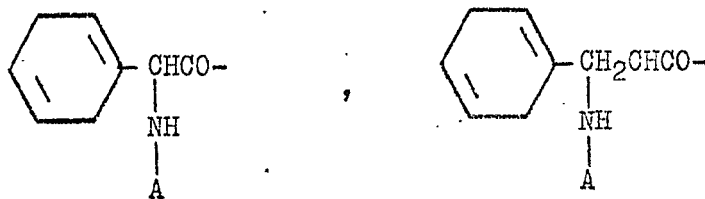


30

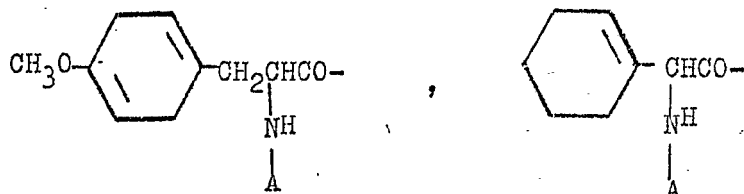
1



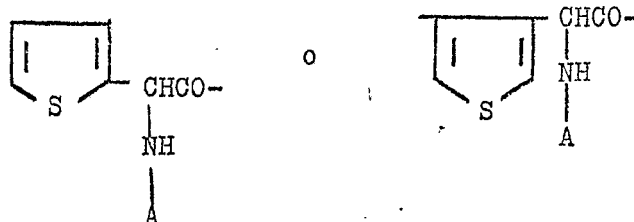
5



10

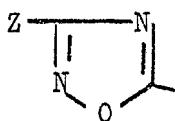


15



20

donde A representa

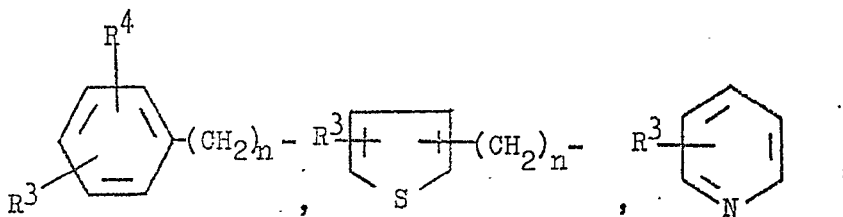


25

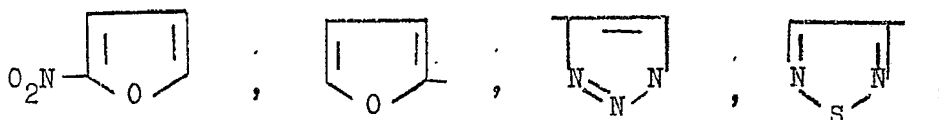
donde Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

30

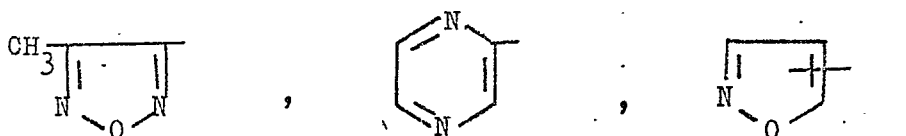
1



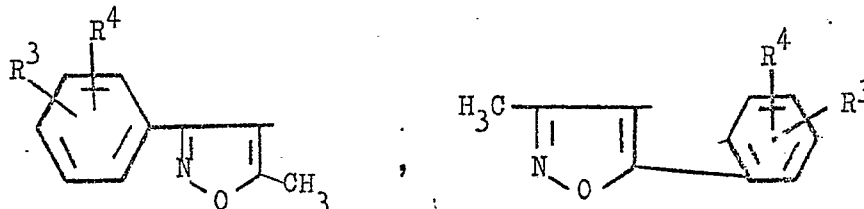
5



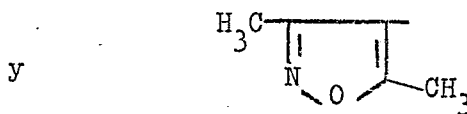
10



15



20



25

n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de los grupos R³ y R⁴ es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior) amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo inferior (comprendidos los grupos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono inclusive), alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluometilo.

30

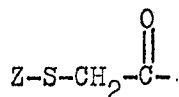
Otra realización preferida de esta invención está cons

1 tituída por los compuestos de F6rmula I donde R^3 es H o meto-
xi, n es un n6mero entero de 1 a 9 inclusive, R^2 representa
hidr6geno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo,
acetoni1o, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β -tricloroetilo y
5 R^1 representa:
fenilacetilo,
o-, m- y p-fluorfenilacetilo,
o-, m- y p-nitrofenilacetilo,
o-, m- y p-guanidinofenilacetilo,
10 o-, m- y p-acetoxifenilacetilo,
o-, m- y p-metoxifenilacetilo,
o-, m- y p-metilfenilacetilo,
o-, m- y p-hidroxifenilacetilo,
N,N'-bis-(2-cloroetil)aminofenilpropionilo,
15 tien-2-acetilo,
tien-3-acetilo,
4-isoxazolilacetilo,
1-ciclohexenilacetilo,
1,4-ciclohexadienilacetilo,
20 piridilacetilo,
sidnonacetilo,
3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-acetilo,
cianoacetilo,
(3,5,7-triaza-1-azonia-1-adamantil)acetilo,
25 m-aminopiridinioacetilo,
o-, m- y p-(2'-aminoetoxi)fenilacetilo,
4,5-dimetoxi carbonil-1,2,3-triazol-1-il-acetilo,
4-ciano-1,2,3-triazol-1-il-acetilo,
imidazol-(1)-acetilo,
30 m- y p-aminometilfenilacetilo,

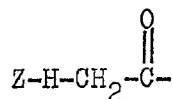
- 1 α -amino-2,4,6-cicloheptatrienil-acetilo,
alcoxi(inferior)carbonilacetilo,
cianoacetilo,
hexanoílo,
- 5 heptanoílo,
octanoílo,
butiltioacetilo,
trifluormetiltioacetilo,
aliltioacetilo,
- 10 fenoxiacetilo,
2-fenoxi-2-fenilacetilo,
2-fenoxipropionilo,
2-fenoxibutirilo,
benciloxicarbonilo,
- 15 2-metil-2-fenoxipropionilo,
p-cresoxiacetilo,
p-metiltiofenoxiacetilo,
S-feniltioacetilo,
S-clorofeniltioacetilo,
- 20 S-clorofeniltioacetilo,
piridiltioacetilo,
S-benciltioacetilo,
p-aminometilfeniltioacetilo,
cianometiltioacetilo,
- 25 4-piridiltioacetilo,
S-benciltiopropionilo,
benzoílo,
aminobenzoílo,
- 30 4-isoxazolil-carbonilo,
ciclopentano-carbonilo,

- 1 sidnon-carbonilo,
naftoilo,
2-etoxinaftoilo,
quinoxalinil-carbonilo,
5 3-carboxi-2-quinoxalinil-carbonilo,
2,6-dimetoxibenzoilo,
2-bifenilcarbonilo,
2-metilaminobenzoilo,
2-carboxibenzoilo,
10 3-fenil-5-metilisoxazol-4-il-carbonilo,
3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo o
3-2',6'-diclorofenil-5-metilisoxazol-4-il-carbonilo.

Otra realización preferida de esta invención está cons-
tituida por los compuestos de Fórmula I donde R² es H, R³ es
15 H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive,
R¹ es

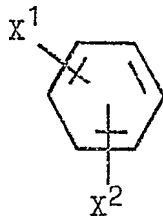


20 donde Z es aminoalquilo inferior, N-alquil(inferior)aminoalqui-
lo(inferior), o N,N-dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior);
o bien R¹ es



25 donde Z es aminofenilo, aminofenilalquilo(inferior), N-alquil-
(inferior)aminofenilo, N,N-dialquil(inferior)aminofenilo, N-
alquil(inferior)aminofenilalquilo(inferior), N,N-dialquil-(in-
ferior)aminofenilalquilo(inferior), fenilaminoalquilo(inferior),
fenilalquil(inferior)aminoalquilo(inferior), fenil(sustituído)
30 aminoalquilo(inferior) o fenil(sustituído)alquil(inferior)ami-
noalquilo(inferior), donde el fenilo sustituido se define co-

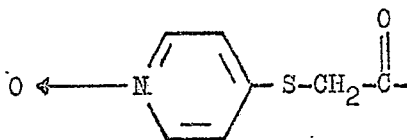
1 mo un grupo de fórmula



5

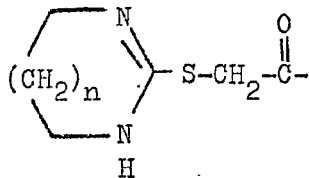
donde X¹ y X² son iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, trifluormetilo y fenilo; o bien R¹ es

10



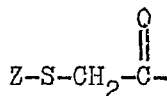
o bien R¹ es

15



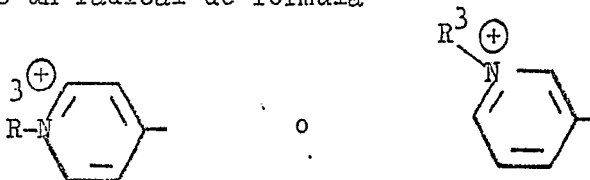
donde n es 1 o 2; o bien R¹ es

20



donde Z es un radical de fórmula

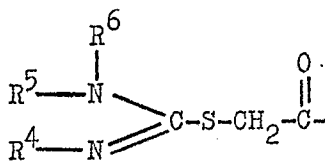
25



donde R³ es alquilo inferior, alqueniilo inferior, o alquinilo inferior; o bien R¹ es

30

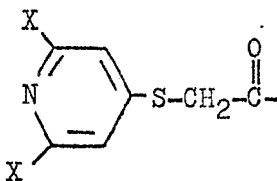
1



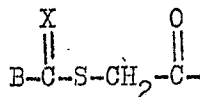
5

donde R^4 , R^5 y R^6 son cada uno de ellos alquilo inferior, alquinilo inferior, alqueno inferior o cicloalquilo inferior y R^5 puede ser también hidrógeno; o bien R^1 es

10



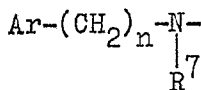
donde X es flúor o cloro; o bien R^1 es:



15

donde X es oxígeno o azufre; B representa dialquil(inferior) amino donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes, piperidino, metilpiperidino, dimetilpiperidino, pirrolidino, metilpirrolidino, dimetilpirrolidino, morfolino, metilmorfolino, dimetilmorfolino, N'-alquil(inferior)piperazino, N'-alquil(inferior)metilpiperazino, N'-alquil(inferior)dimetilpiperazino, trimetilenimino, hexametilenimino o un radical de fórmula

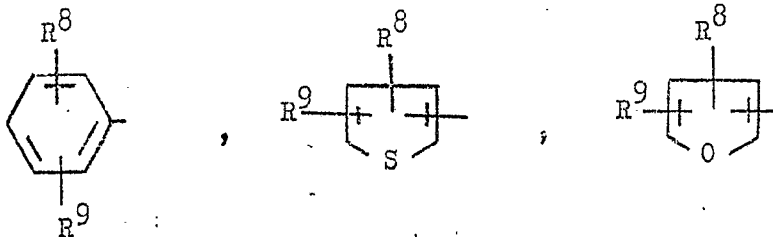
20

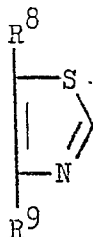


25

donde n es 0, 1, 2 o 3, R^7 es alquilo inferior y Ar es un radical de fórmula

30





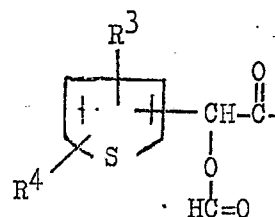
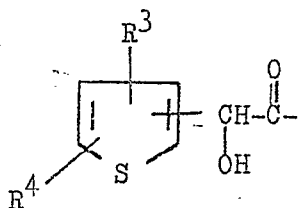
1

5

donde R^8 y R^9 son cada uno de ellos hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R^1 es H, R^3 es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R^1 responde a la fórmula

10



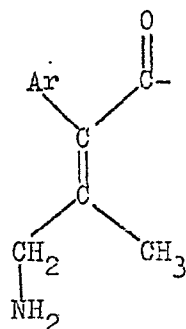
15

donde R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, yodo, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil inferior o alquil(inferior)sulfonilo.

20

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R^2 es H, R^3 es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R^1 responde a la fórmula:

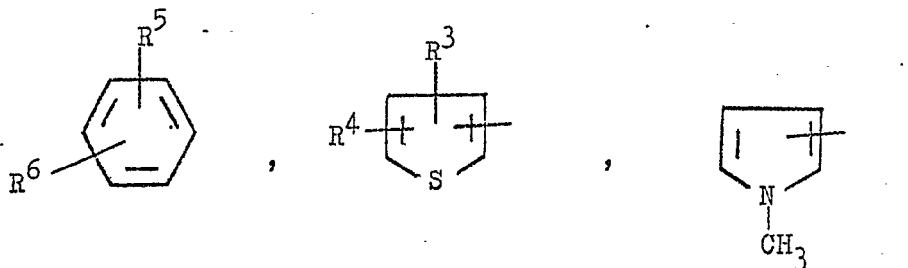
25



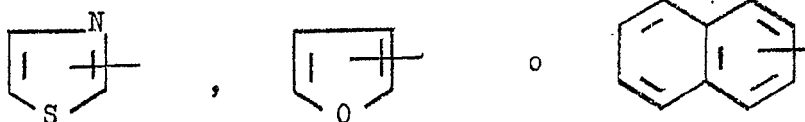
30

donde Ar es

1



5



10

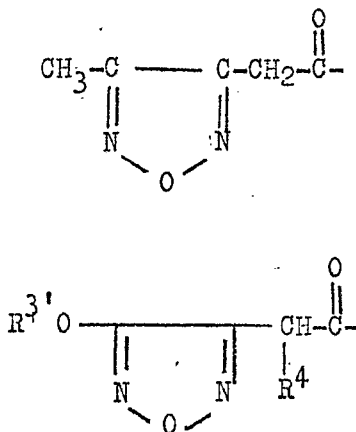
donde R^5 y R^6 son cada uno de ellos hidrógeno, flúor, cloro, metoxi o metilo y R^3 y R^4 son cada uno de ellos hidrógeno, bromo o cloro.

15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R^2 es H, R^3 es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R^1 es

20

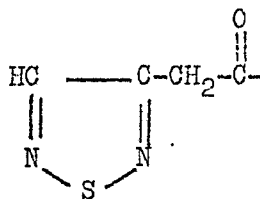
o bien R^1 es



25

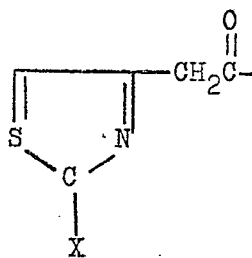
donde R^3 , y R^4 son cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; o bien R^1 es

30



1

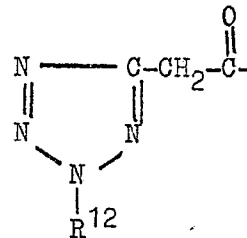
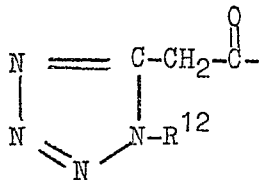
o bien R¹ es



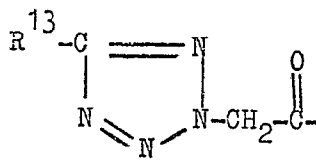
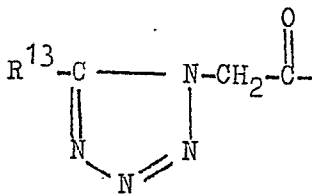
5

donde X representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; o bien R¹ es

10



15

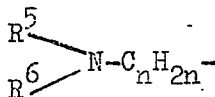


20

25

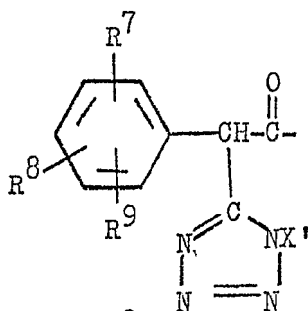
donde R¹² es hidrógeno o alquilo inferior; R¹³ es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, carboximetoxi, alquil(inferior)sulfonilo, fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi y radicales de fórmula

30

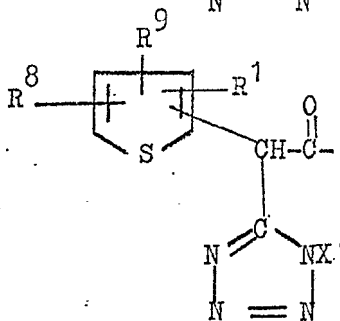


1 donde R^5 y R^6 representan cada uno de ellos hidrógeno, alqui-
lo inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos
de carbono ambos inclusive y, cuando se toman junto con
5 $\geq N-$, constituyen un anillo heterocíclico seleccionado entre
el grupo formado por pirrolidino, piperidino, morfolino,
1,2,5,6-tetrahidropiridino, N-alquil(inferior)piperazino y
hexametenimino y n es un número entero de 0 a 3 ambos in-
clusive; o bien R^1 es

10



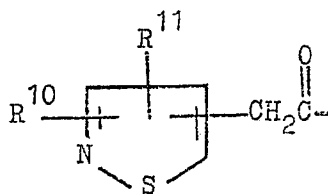
15



20

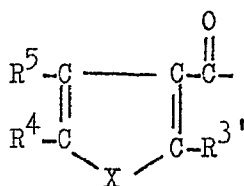
donde R^7 , R^8 y R^9 representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro,
dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(in-
ferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo,
25 cloro, yodo, bromo, flúor y trifluormetilo; X y X' son igua-
les o diferentes y cada uno de ellos representa hidrógeno;
o bien R^1 es

30

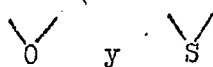


1 donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno de ellos un miembro se-
leccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bro-
mo, yodo y metilo.

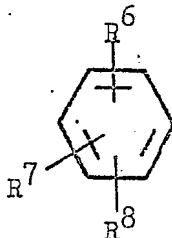
5 Otra realización preferida de esta invención está
constituída por los compuestos de Fórmula I donde R² es H,
R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclu-
sive, R¹ es



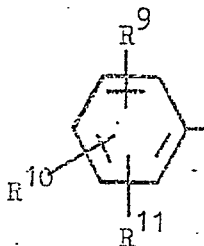
donde X es un radical divalente seleccionado entre el grupo
formado por



donde R^{3'} y R⁴ representan cada uno de ellos un miembro se-
leccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, clo-
ro, bromo y un radical de fórmula

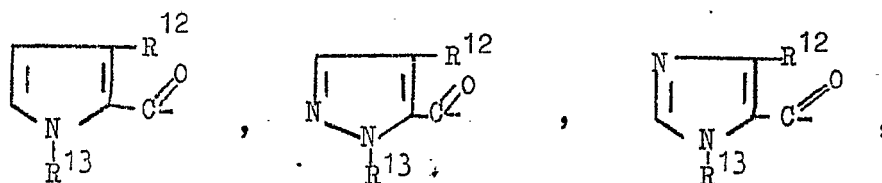


25 donde R⁶, R⁷ y R⁸ representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor,
bromo y cloro y R⁵ representa un miembro seleccionado entre
el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y un radi-
cal de fórmula

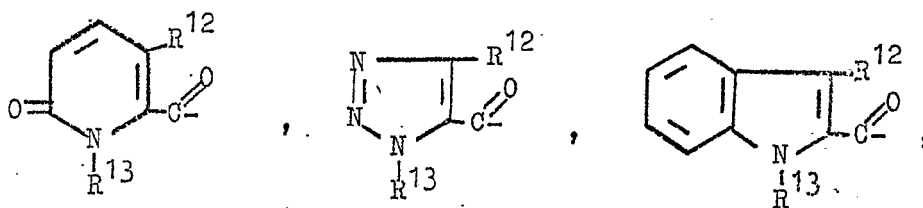


1 donde R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, bromo y cloro y, cuando están unidos entre sí formando un grupo benzo, R⁴ y R⁵ representan cada uno de ellos vinilo; o bien R¹ es

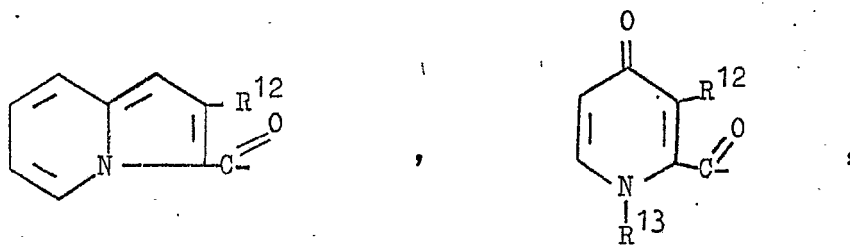
5



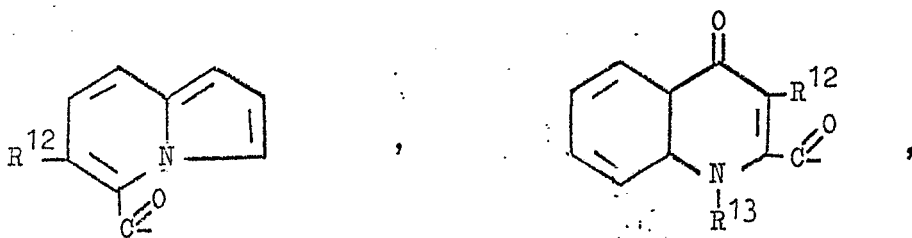
15



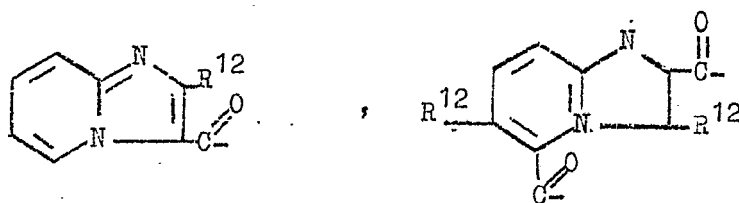
20



25

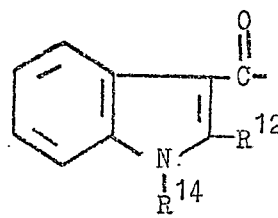
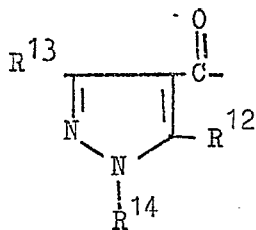


30

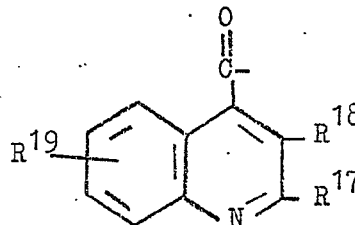
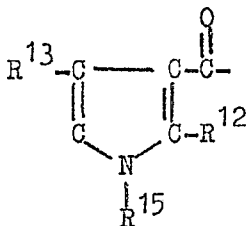


35

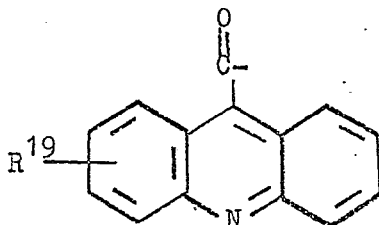
1



5



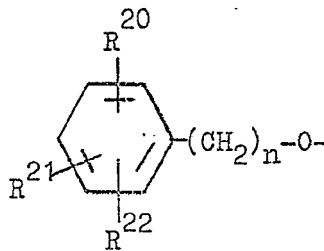
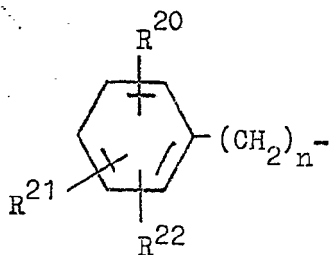
10



15

donde R¹² y R¹³ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)amino, cloro, bromo, yodo, flúor, hidroxilo, alquil(inferior)tio, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, alcoxi(inferior)carbonilo, mercapto, alquil(inferior)sulfonilo, alcanoil inferior, alcanoil(inferior)oxi y los tres radicales de fórmulas:

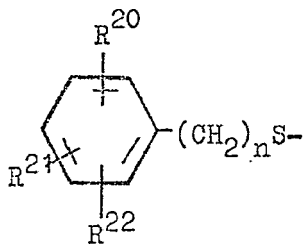
20



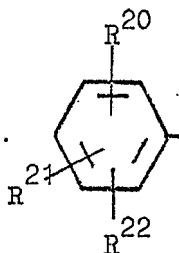
25

30

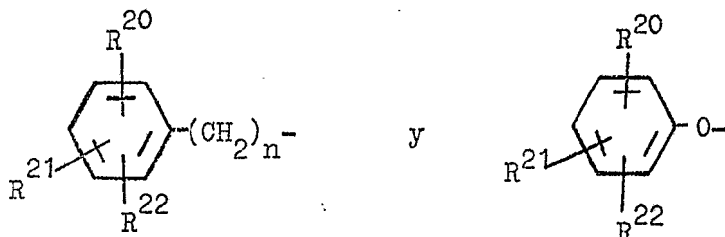
y



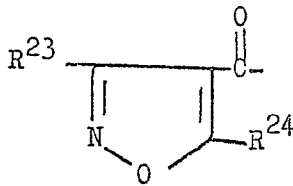
1 donde n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y R^{20} ,
2 R^{21} y R^{22} representan cada uno de ellos un miembro seleccio-
3 nado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, bromo, clo-
4 ro, yodo, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior,
5 hidroxilo, nitro y amino; R^{14} representa un miembro selecciona-
do entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y
un radical de fórmula



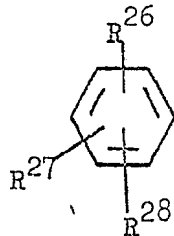
15 donde R^{20} , R^{21} y R^{22} tienen el significado dado anteriormen-
te; R^{15} representa un miembro seleccionado entre el grupo
formado por hidrógeno y alquilo inferior; R^{16} representa un
miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y
el grupo R^{12} definido anteriormente; R^{17} y R^{18} representan
20 cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo for-
mado por alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, yo-
do, flúor, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo y los dos
radicales de fórmulas



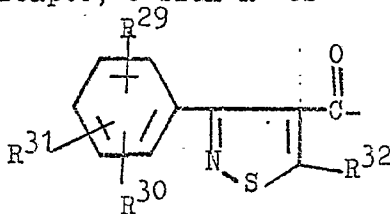
30 donde n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y R^{20} ,
 R^{21} y R^{22} tienen el significado dado anteriormente; y R^{19} re-
presenta un miembro seleccionado entre el grupo formado por
hidrógeno y el grupo R^{17} definido anteriormente; o bien R^1 es



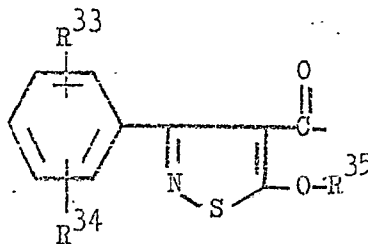
5 donde R^{23} y R^{24} representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alquil(inferior)tio, benciltio, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, bencilo, estirilo, feniletilo, fenilpropilo, furilo, tienilo, naftilo y un miembro seleccionado entre el grupo formado por un radical de fórmula:



15 donde R^{26} , R^{27} y R^{28} representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, metilsulfonilo, ciano, dialquil(inferior)amino y metilmercapto; o bien R^1 es

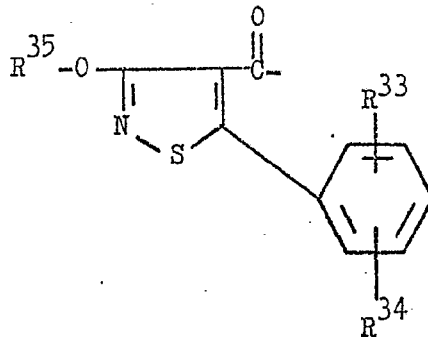


25 donde R^{29} , R^{30} y R^{31} representan hidrógeno, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, flúor, metilsulfonilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R^{32} representa alquilo inferior; o bien R^1 es



1

5



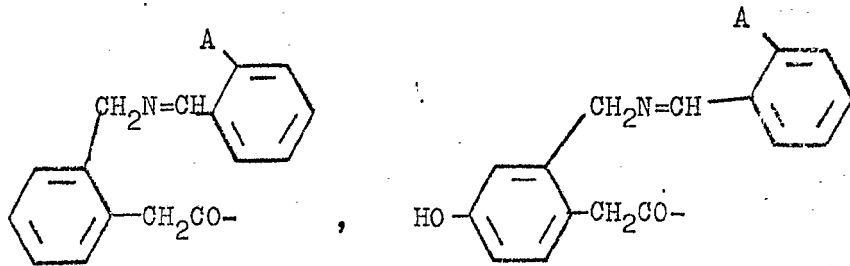
10

donde R³³ y R³⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo y R³⁵ representa alquilo inferior.

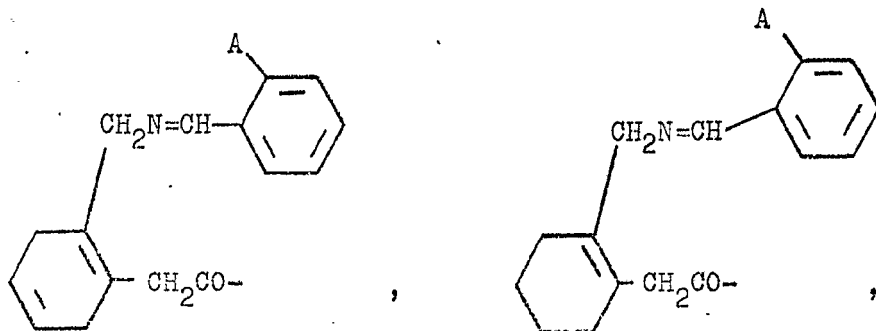
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β-tricloroetilo y R¹ tiene la estructura

20

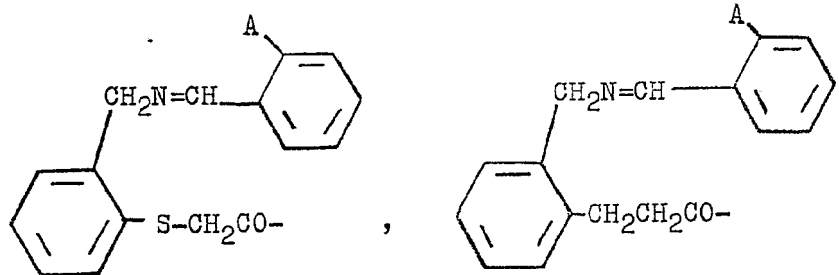


25



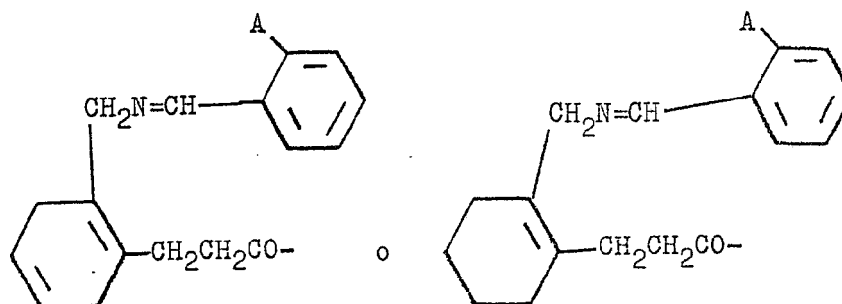
30

1



5

10



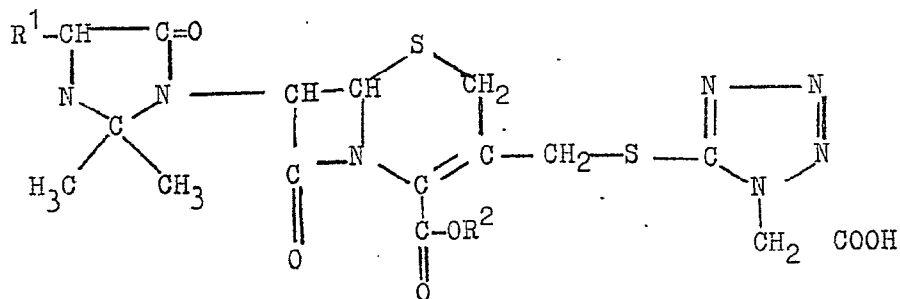
15

20

donde A es $-\text{H}$ o $-\text{OH}$.

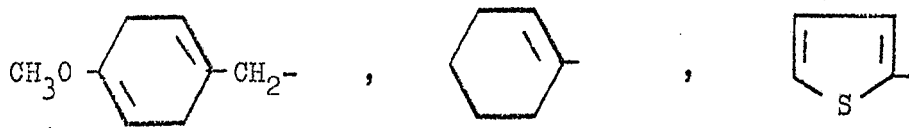
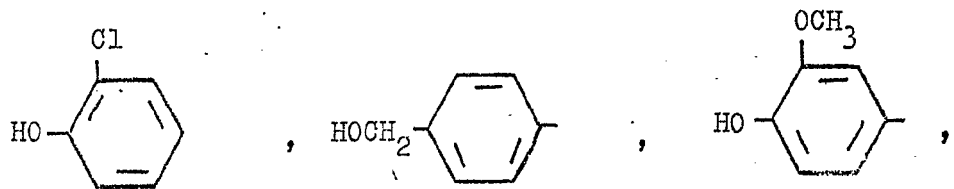
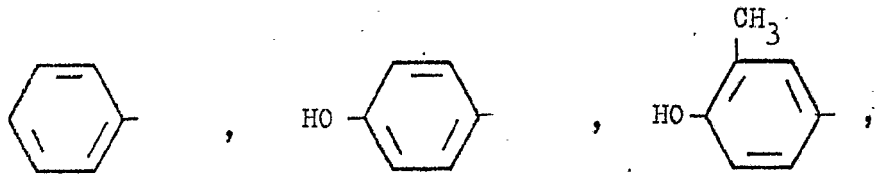
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula

25



30

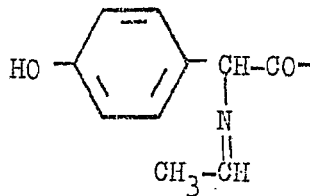
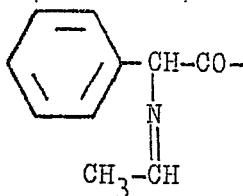
1 donde R^3 es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos
inclusive, R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo,
metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β -tri-
5 cloroetilo, encontrándose en la configuración D en la cadena
lateral 7, donde R^1 tiene la estructura



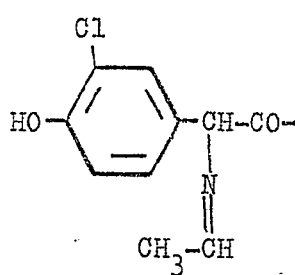
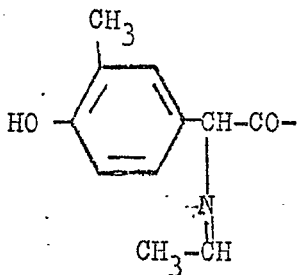
Otra realización preferida de esta invención está cons-
tituida por los compuestos de Fórmula I donde R^3 es H o meto-
xi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R^2 es
hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo,

1 acetono, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β -tricloroetilo, encontrándose en la configuración D en la cadena lateral 7, donde R^1 tiene la siguiente estructura:

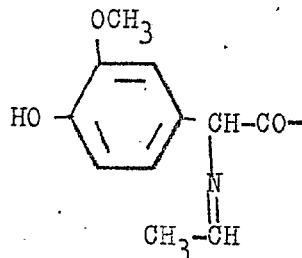
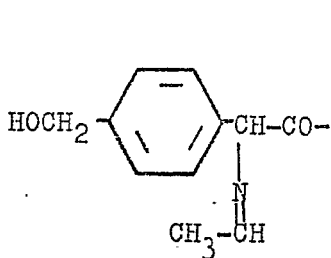
5



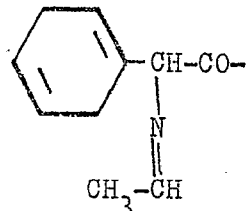
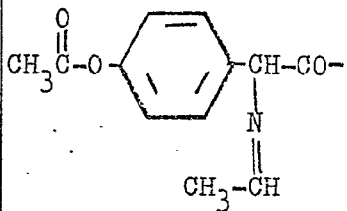
10



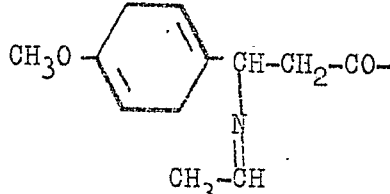
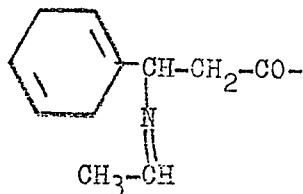
15



20

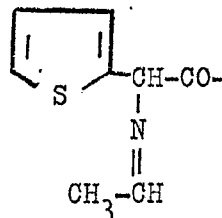
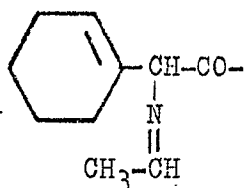


25

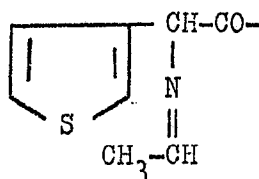


30

1



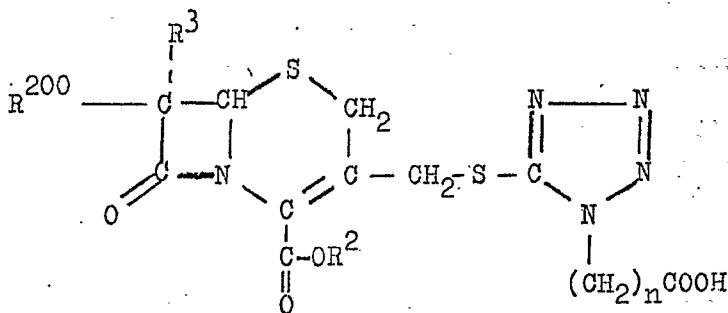
5



10

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula

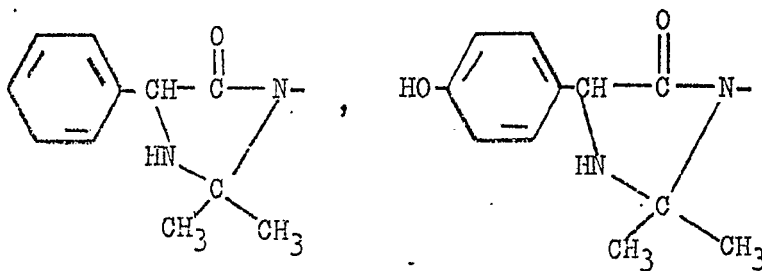
15



20

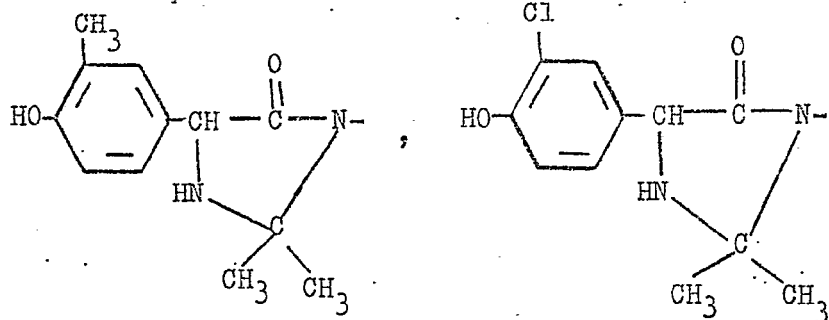
donde R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β-tricloroetilo, con la configuración D en la cadena lateral 7, donde R²⁰⁰ tiene la estructura

25



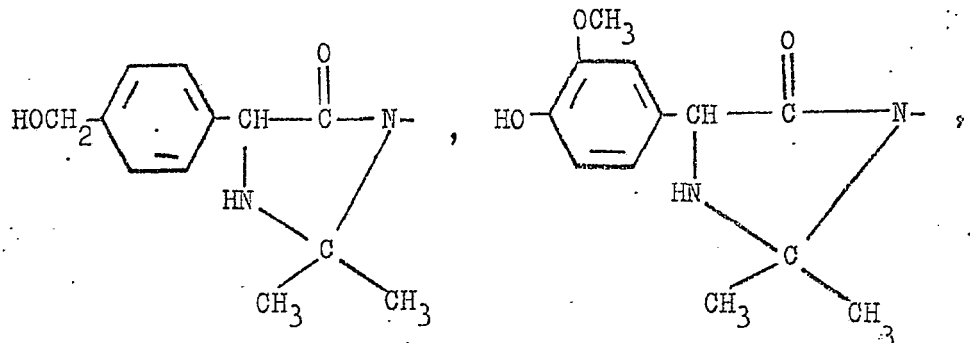
30

1



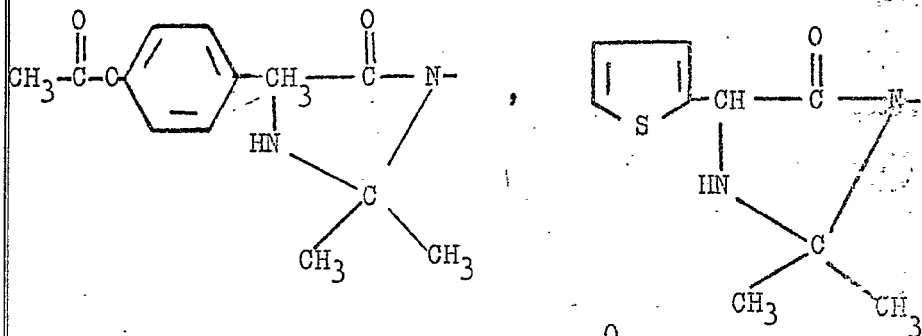
5

10



15

20

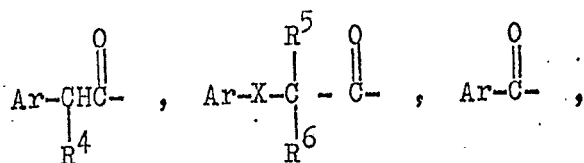


25

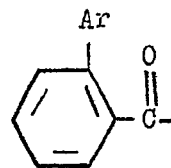
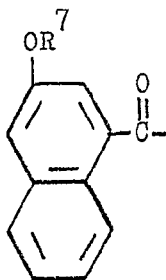
30

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R² es H, R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R¹ responde a las fórmulas:

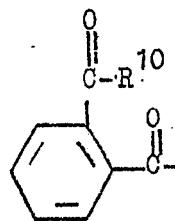
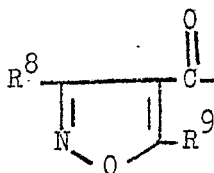
1



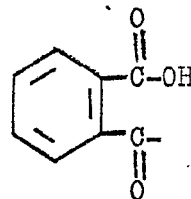
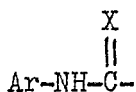
5



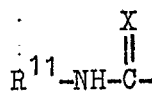
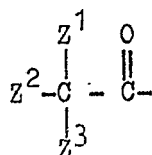
10



15



20



25

30

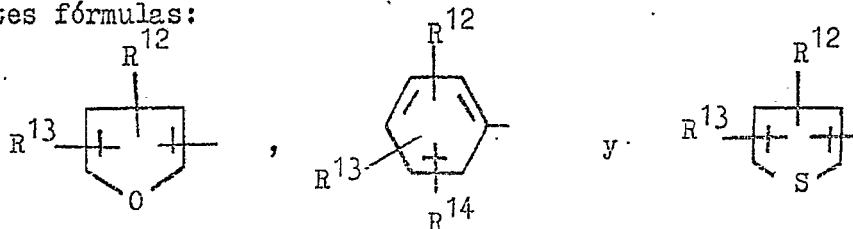
donde R⁴ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, amino, carbobenzoxiamino, fenilo, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi y alcoxi inferior; X representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre; R⁵ y R⁶ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo y alquilo inferior; R⁷ representa alquilo inferior; R⁸ y R⁹ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo for-

1 mado por alquilo inferior, alquil(inferior)tio, benciltio,
ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo,
fenilpropilo, furilo, tienilo, naftilo y Ar-; R¹⁰ represen-
5 ta un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquil-
(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, cicloalquilamino
de 3 a 7 átomos de carbono inclusive, alilamino, dialilamino,
fenilalquil(inferior)amino, morfolino, alquil(inferior)amino,
pirrolidino, alquil(inferior)pirrolidino, dialquil(inferior)
10 pirrolidino, N,N-hexametilenimino, piperidino, alquil(infe-
rior)piperidino, dialquil(inferior)piperidino, 1,2,5,6-tetra
hidropiridino, N-alquil(inferior)piperazino, N-alquil(infe-
rior)piperazino, N-fenilpiperazino, N-alquil(inferior)alquil-
(inferior)piperazino, N-alquil(inferior)-di-alquil(inferior)-
15 piperazino, furfurilamino, tetrahydrofurfurilamino, N-alquil-
(inferior)-N-furfurilamino, N-alquil-N-anilino y alcoxi(infe-
rior)anilino; Z¹, Z² y Z³ representan cada uno de ellos un
miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo infe-
rior y Ar-; R¹¹ representa un miembro seleccionado entre el
20 grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo inferior,
naftilo, bencilo, fenetilo y



y Ar representa un radical monovalente de una de las siguien-
tes fórmulas:

25



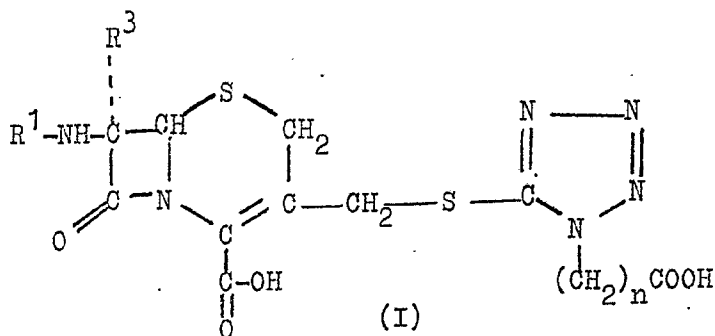
30

donde R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno de ellos un miembro se-
leccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bro-

1 mo, yodo, trifluormetilo, fenilo, alquilo inferior y alcoxi inferior, pero solamente un grupo R puede representar fenilo.

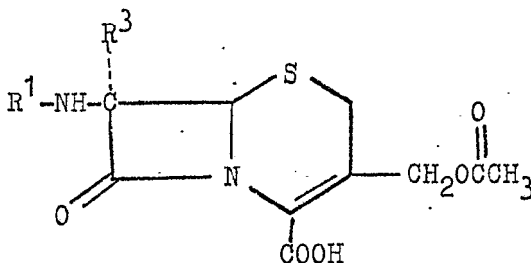
Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:

5



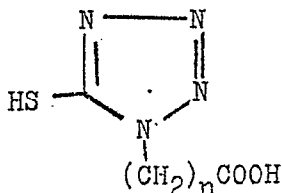
donde R¹ es acilo, R³ es H o metoxi y n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, o un éster o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula

15

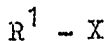


donde R¹ es H o acilo y R³ es el definido anteriormente, o una sal o éster fácilmente hidrolizable del mismo, con un compuesto de fórmula

25



donde n es de 1 a 9 y, cuando R¹ es H, tratar el compuesto resultante con un agente acilante de fórmula

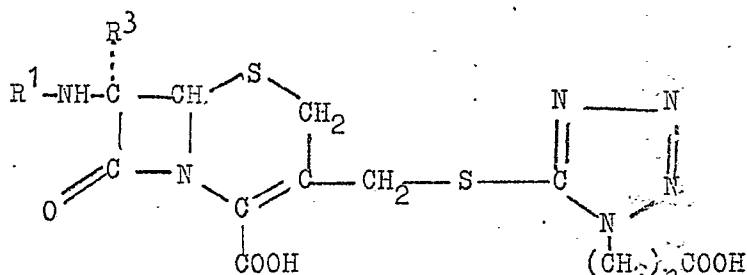


30

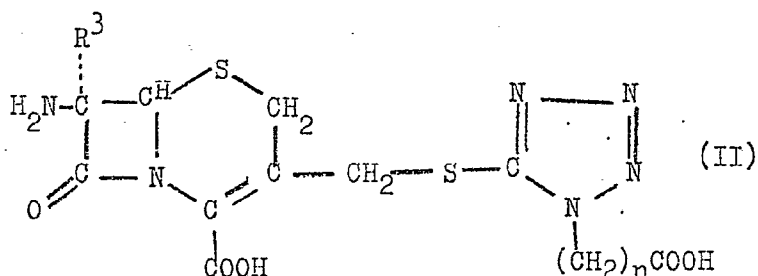
donde X es haluro o un equivalente funcional del mismo y R¹

1 es acilo, que, cuando el grupo acilo contiene un grupo amino
o hidroxilo libre, dichos grupos están bloqueados mediante
grupos protectores convencionales y son posteriormente sepa-
5 rados para dar un compuesto de Fórmula I y, si se desea, en
el ácido libre, la sal o el éster fácilmente hidrolizado re-
sultante de un compuesto de Fórmula I, convertir dicho com-
puesto resultante en el éster o sal no tóxica y farmacéutica-
mente aceptable correspondiente del mismo y, si se desea, en
la sal o éster fácilmente hidrolizable de un compuesto de
10 Fórmula I resultante, convertir dicho compuesto en el ácido
libre correspondiente de Fórmula I.

Esta invención también proporciona un procedimiento
para la producción de agentes antibacterianos de fórmula:

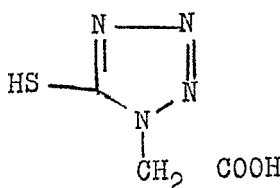


20 donde R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9
ambos inclusive y R¹ es acilo; cuyo procedimiento consiste
en hacer reaccionar un compuesto de fórmula



30 donde R³ y n son los definidos anteriormente, o una sal, un
éster fácilmente hidrolizable o una base de Schiff con benzal

1 la preparación de los compuestos de la invención por desplaza-
miento del grupo 3-acetoxi de un ácido 7-acilaminocefalosporá-
nico (preparado empleando ácido 7-aminocefalosporánico en lu-
gar de los ácidos 7-aminocefalosporánicos 3-tiolados en los
5 procesos de acilación aquí descritos e indicados en otra
parte) con un tiol de fórmula



10

15

20

25

30

y después separando el grupo protector si
hay alguno presente, por ejemplo sobre un grupo α -hidroxi
o α -amino o similar o sobre el grupo carboxilo o sobre ambos
tipos de grupos. El desplazamiento de este grupo 3-acetoxi
con el tiol puede ser realizado en solución, por ejemplo en
agua o en acetona acuosa, a una temperatura como mínimo igual
a la temperatura ambiente y preferiblemente entre unos 50 y
100°C, en presencia de una base suave como bicarbonato sódico,
v.g. preferiblemente cerca de la neutralidad, por ejemplo a
pH alrededor de 6. Es preferible emplear un exceso del tiol.
El producto de reacción se aísla mediante acidulación cuidado-
sa de la mezcla de reacción, seguido de extracción con un di-
solvente orgánico no miscible con agua. Para proporcionar
algunos ejemplos específicos con fines ilustrativos pero no
limitativos, se preparan ácidos D-mandelamido-cefalosporáni-
cos sustituidos o no sustituidos, por los procedimientos des-
critos general o específicamente en J.Med.Chem. 17(1), 34-41
(1974) y las referencias allí citadas. Como ya se ha dicho,
la preparación de otros muchos ácidos 7-acilamidocefalosporá-
nicos está descrita en la bibliografía de patentes y científicas

1 carbonildiimidazol o un N,N'-carbonilditriazol (véase la memo-
ria de la patente sudafricana 63/2684) o un reactivo de car-
bodiimida [especialmente N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-
diisopropilcarbodiimida o N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)-
5 carbodiimida; véase Sheehan y Hess, J.Amer.Chem.Soc., 77,
1967 (1955)]; un reactivo de alquililamina [véase R. Buijle
y H.G. Viehe, Angew.Chem.International Edition 3, 582, (1964)];
un reactivo de sal de isoxazolio [véase R. B. Woodward, R.A.
Olofson y H. Mayer, J.Amer.Chem.Soc., 83, 1010 (1961)]; un
10 reactivo de cetenimina [véase C.L. Stevens y M.F. Munk, J.
Amer.Chem.Soc., 80, 4065 (1958)]; hexaclorociclotrifosfatria-
zina o hexabromociclotrifosfatria-
zina (patente estadounidense
3.651.050); difenilfosforilazida [DPPA; J.Amer.Chem.Soc.,
94, 6203-6205 (1972)]; cianuro de dietilfosforilo [DEFC;
15 Tetrahedron Letters nº 18, págs. 1595-1598 (1973)] o fosfito
de difenilo [Tetrahedron Letters nº 49, págs. 5047-5050
(1972)]. Otro equivalente del cloruro de ácido es la corres-
pondiente azolida, es decir, una amida del ácido correspon-
diente cuyo nitrógeno amídico es un miembro de un anillo ca-
20 si aromático de 5 miembros que contiene por lo menos 2 áto-
mos de nitrógeno, es decir, imidazol, pirazol, los triazoles,
bencimidazol, benzotriazol y sus derivados sustituidos. Como
ejemplo del método general para la preparación de una azoli-
da, se hace reaccionar N,N'-carbonildiimidazol con un ácido
25 carboxílico en proporciones equimoleculares, a la temperatu-
ra ambiente, en tetrahidrofurano, cloroformo, dimetilforma-
mida o un disolvente inerte similar, para formar la imidazo-
lida del ácido carboxílico con un rendimiento prácticamente
cuantitativo y liberación de dióxido de carbono y un mol de
30 imidazol. Los ácidos dicarboxílicos forman dimidazolidas.

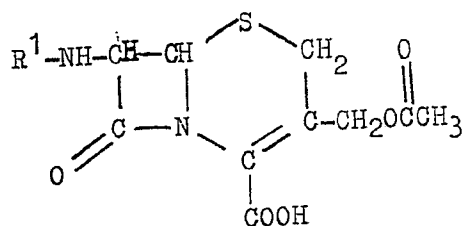
1 Precipita el subproducto imidazol que puede ser separado y
la imidazolida aislada, pero esto no es esencial. Los métodos
para llevar a cabo estas reacciones y producir una cefalospo-
rina y los métodos utilizados para aislar la cefalosporina
5 así producida son conocidos en la técnica.

Anteriormente se ha mencionado el uso de enzimas para
copular el ácido libre con el compuesto II. Dentro de estos
procesos se encuentra el uso de un éster, v.g. el éster metí-
lico, del ácido libre con enzimas proporcionadas por diver-
10 sos microorganismos, v.g. los descritos por T. Takahashi y
colaboradores, J.Amer.Chem.Soc., 94(11), 4035-4037 (1972) y
por T. Nara y colaboradores, J. Antibiotics (Japón) 24(5),
321-323 (1971) y en la patente estadounidense 3.682.777.

15 Para la copulación del ácido carboxílico orgánico, pue-
den utilizarse, aunque sin limitarse solo a ellos, un ácido
D-mandélico sustituido o no sustituido (con o sin un grupo
protector en el α -hidroxilo), como se ha descrito antes con
el compuesto II (o una sal o preferiblemente un éster fácil-
mente hidrolizable o base de Schiff, por ejemplo con benzal-
20 dehído); también es conveniente y eficiente utilizar como
agente copulante el trómero de cloruro de fosfonitrilo (J.
Org.Chem., 33(7), 2979-81, 1968) o N-etoxi-1,2-dihidroqui-
noleína (EEDQ) como se describe en J.Amer.Chem.Soc., 90, 823-
824 y 1652-1653 (1968) y en la patente estadounidense
25 3.455.929. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a 30-
35°C, en benceno, etanol o tetrahidrofurano, empleando canti-
dades aproximadamente equimoleculares de los tres reactivos,
seguido de aislamiento y separación convencional por métodos
habituales de cualquier grupo de bloqueo presente.

30 Un procedimiento adicional de esta invención comprendé

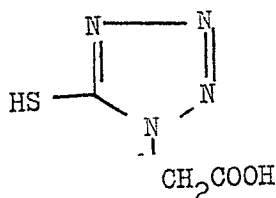
1



5

donde R¹ es acilo (incluida la propia cefalosporina C) con un compuesto de fórmula

10



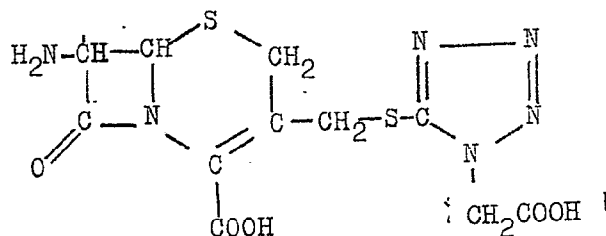
15

En el caso de los compuestos con un grupo amino sustituido en la cadena lateral 7, con frecuencia es deseable preparar primero el compuesto que contiene un grupo amino no sustituido (libre o primario) y después hacer reaccionar ese producto con el reactivo apropiado para formar productos finales del tipo antes ilustrado en las definiciones de los grupos acilo bajo los epígrafes viii, xvii y xviii como apropiados.

20

Esta invención también proporciona un procedimiento para la producción de los nuevos y valiosos intermedios de estructura

25



30

1 ca, v.g. en la patente estadounidense Clase 260-2430.

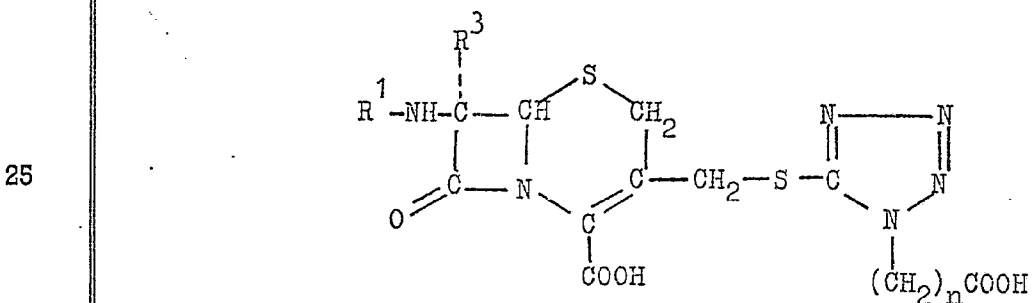
5 Cuando el ácido carboxílico orgánico contiene un grupo funcional como amino o hidroxilo, con frecuencia es deseable bloquear (o proteger) primero el grupo amino o hidroxilo, después efectuar la reacción de copulación y finalmente someter el compuesto resultante a eliminación química del grupo protector, es decir, someter el compuesto resultante a una reacción de eliminación del grupo protector.

10 Dentro de los límites de esta invención, están especialmente incluidos los agentes antibacterianos que se preparan en el proceso de acilación antes descrito mediante el uso de los ácidos monocarboxílicos orgánicos o sus cloruros u otros equivalentes que han sido previamente utilizados para acilar el ácido 6-aminopenicilánico, como se describe, por ejemplo, 15 en las patentes estadounidenses 2.941.995, 2.951.839, 2.985.648, 2.996.501, 3.007.920, 3.025.290, 3.028.379, 3.035.047, 3.040.033, 3.041.332, 3.041.333, 3.043.831, 3.053.831, 3.071.575, 3.071.576, 3.079.305, 3.079.306, 3.080.356, 3.082.204, 3.093.547, 3.093.633, 3.116.285, 20 3.117.119, 3.118.877, 3.120.512, 3.120.513, 3.130.514, 3.127.394, 3.140.282, 3.040.032, 3.142.673, 3.147.247, 3.174.964, 3.180.863, 3.198.804, 3.202.653, 3.202.654, 3.202.655, 3.210.337, 3.157.639, 3.134.767 y 3.132.136; en las memorias de patentes británicas 874.414, 874.416, 876.516, 25 876.662, 877.120, 877.323, 877.531, 878.233, 880.042, 880.400, 882.335, 888.110, 888.552, 889.066, 889.069, 889.070, 889.168, 889.231, 890.201, 891.174, 891.279, 891.586, 891.777, 891.938, 893.518, 894.247, 894.457, 894.460, 896.072, 899.199, 900.666, 902.703, 903.785, 30 904.576, 905.778, 906.383, 908.787, 914.419, 916.097,

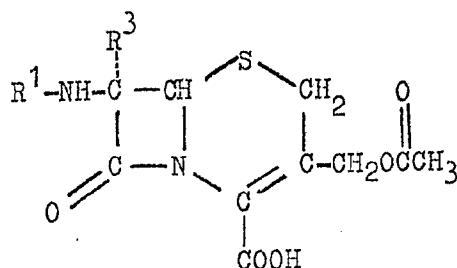
1 916.204, 916.205, 916.488, 918.169, 920.176, 920.177,
920.300, 921.513, 922.278, 924.037, 925.281, 931.567,
932.644, 938.066, 938.321, 939.708, 940.488, 943.608 y
5 944.417; en numerosas patentes belgas, por ejemplo: 593.222,
595.171, 597.857, 602.494, 603.703, 609.039, 616.419 y
617.187 y en las solicitudes de patentes sudafricanas, v.g.
60/2882, 60/3057, 60/3748, 61/1649, R61/2751, 62/54, 62/4920,
63/1612 y 63/2423.

10 El término "alquilo inferior" en el sentido utilizado
aquí significa radicales hidrocarbonados alifáticos, de cade-
na lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 10 átomos de car-
bono como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobu-
tilo, terc-butilo, amilo, hexilo, 2-etilhexilo, heptilo, de-
cilo, etc. Análogamente, cuando se emplea el término "infe-
15 rior" como parte de la descripción de otro grupo, v.g. "alco-
xi(inferior)", se refiere a la porción alquilo de ese grupo
que, por lo tanto, es el descrito anteriormente en relación
con "alquilo inferior".

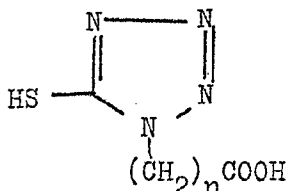
20 Esta invención, por lo tanto, también proporciona el
procedimiento para la producción de los agentes antibacteria-
nos de estructura



30 donde R³ es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos
inclusive y R¹ es acilo; cuyo procedimiento consiste en hacer
reaccionar un compuesto de fórmula:

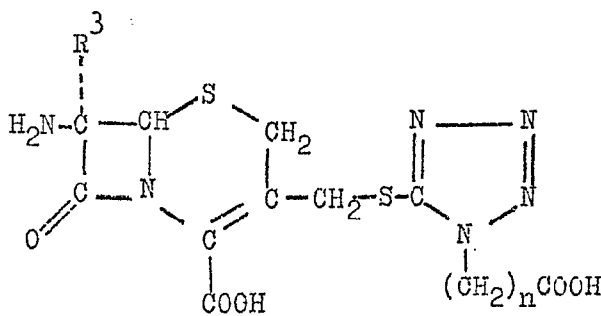


donde R¹ es acilo y R³ es H o metoxi (incluida la propia cefalosporina C) con un compuesto de fórmula

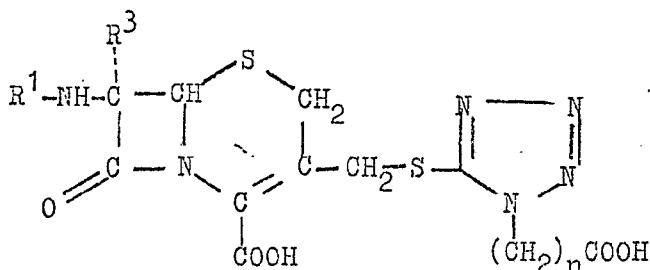


15 En el caso de los compuestos con un grupo amino sustituido en la cadena lateral 7, con frecuencia es deseable preparar primero el compuesto que contiene un grupo amino no sustituido (libre o primario) y después hacer reaccionar ese producto con el reactivo apropiado para formar productos finales del tipo antes ilustrado en las definiciones de los grupos acilo bajo los epígrafes viii, xvii y xviii como apropiados.

20 Esta invención también proporciona un procedimiento para la producción de los nuevos y valiosos intermedios de estructura

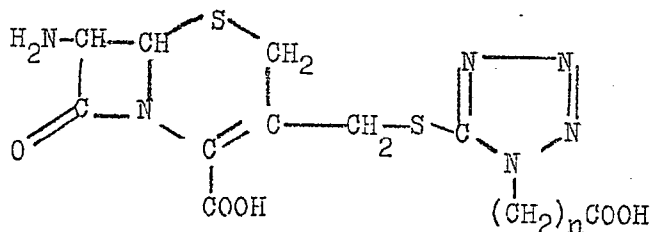


1 donde n es de 1 a 9 y R³ es H o metoxi, cuyo procedimiento
consiste en separar la cadena lateral 7 de un reactivo de
estructura:

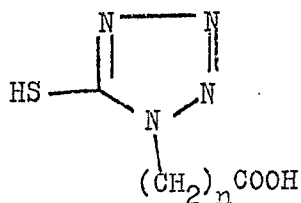


10 donde n es un número entero de 1 a 9, donde el grupo acilo
(R¹) es uno de los definidos anteriormente en los epígrafes
xiv, xv y xvi, convirtiendo dicho reactivo, preferiblemente
en forma sililada, en un iminocloruro (por ejemplo con PCl₅)
y después en un iminoéter (por ejemplo con metanol) y a con-
15 tinuación en el producto deseado por hidrólisis (por ejemplo
con agua). Los detalles de la marcha de estas reacciones son
conocidos en la técnica y están descritos, por ejemplo, en
las patentes estadounidenses 3.575.970, 3.573.295 y
3.573.296.

20 Esta invención también proporciona un procedimiento pa-
ra la producción de los nuevos y valiosos intermedios de es-
tructura:



30 donde n es de 1 a 9, cuyo procedimiento consiste en hacer
reaccionar el ácido 7-aminocefalosporánico o una sal o éster
fácilmente hidrolizable o una base de Schiff del mismo, con
un compuesto de fórmula



donde n es de 1 a 9, también denominado HSR² aquí.

Estas sales incluyen las sales no tóxicas del ácido carboxílico, tales como las sales de metales no tóxicos como sodio, potasio, calcio y aluminio, la sal amónica y las sales de amonio sustituido, v.g. sales de aminas no tóxicas como las trialquilaminas incluida la trietilamina, procaína, dibencilamina, N-bencil-β-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, deshidroabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietil-etilendiamina, N-alquil(inferior)piperidina, v.g. N-etilpiperidina y otras aminas que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpenicilina; y las sales de adición de ácidos no tóxicos (es decir, las sales amónicas) incluidas las sales de adición de ácidos minerales, como hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos, sulfamatos y fosfatos y las sales de adición de ácidos orgánicos como maleatos, acetatos, citratos, oxalatos, succinatos, benzoatos, tartratos, fumaratos, malatos, mandelatos, ascorbatos y similares.

También están incluidos en esta invención los compuestos (utilizados como productos intermedios o precursores metabólicos) en los que el grupo amino está "bloqueado" por sustituyentes como 2-yodoetoxicarbonilo (patente británica número 1.349.673), terc-butoxicarbonilo, carbobenciloxi, formilo, o-nitrofenilsulfenilo, β,β,β-tricloroetoxicarbonilo, 4-oxo-2-pentenilo-2, 1-carbometoxi-1-propenilo-2 y similares. Están especialmente incluidos en estos grupos de bloqueo las cetonas (especialmente acetona) y aldehidos (especialmente for-

1 maldehido y acetaldehido), descritos, por ejemplo, en las
patentes estadounidenses 3.198.804 y 3.347.851 y los β -ceto-
ésteres y β -dicetonas descritos, por ejemplo, en la patente
estadounidense 3.325.479 y las β -cetamidas descritas en la
5 patente japonesa 71/24714 (Farmdoc 47.321S).

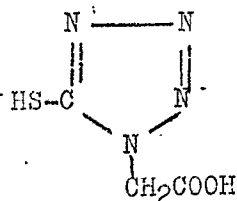
Los ésteres preferidos de las cefalosporinas de esta in-
vención son los ésteres pivaloiloximetílico, acetoximetílico,
metoximetílico, acetonílico y fenacílico. Todos ellos son
intermediarios útiles en la producción de la cefalosporina
10 con un grupo carboxilo libre y los tres primeros también son
de interés porque por administración oral proporcionan dife-
rentes cantidades y velocidades de absorción y dan concentra-
ciones diferentes del agente antibacteriano activo en la san-
gre y en los tejidos.

15 Como ya se ha indicado, estos cinco ésteres del ácido
7-aminocefalosporánico se preparan todos ellos por métodos
conocidos. Un procedimiento excelente es el de la patente es-
tadounidense 3.284.451, en el que la cefalotina sódica se es-
terifica por reacción con el compuesto clorado o bromado acti-
20 vo correspondiente (v.g. bromuro de fenacilo, cloroacetona,
éter clorometílico, cloruro de pivaloiloximetilo [también
denominado pivalato de clorometilo], cloruro de acetoxime-
tilo) y después la cadena lateral de ácido tienilacético se se-
para enzimáticamente como se describe en la misma patente o
25 químicamente como se indica en la patente estadounidense
3.575.970 y en Journal of Antibiotics, XXIV (11), 767-773
(1971). En otro método adecuado, la sal de trietilamina del
ácido 7-aminocefalosporánico se hace reaccionar directamente
30 con el compuesto halogenado activo, como se describe en la
patente británica 1.229.453.

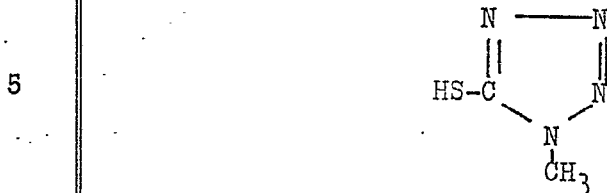
1 Estos ésteres de ácido 7-aminocefalosporánico se hacen
reaccionar después con el nucleófilo HSR² en la misma forma
ilustrada aquí para el ácido 7-aminocefalosporánico propia-
mente dicho. El éster 3-tiolado del ácido 7-aminocefalosporá-
5 nico se copula después con el ácido carboxílico orgánico, v.
g. D-(-)-2-fenilglicina, como antes. Antes o después de sepa-
rar cualquier grupo de bloqueo, v.g. sobre un grupo amino
o hidroxilo en la cadena lateral 7, el éster de la cefalospo-
rina así obtenida, si no se utiliza tal como está, se convier-
10 te en su ácido libre, incluido su zwitterion (y, si se de-
sea, cualquier sal) por separación del grupo esterificante,
por ejemplo por hidrólisis acuosa o enzimática (v.g. con sue-
ro humano o animal), por hidrólisis ácida o alcalina, o por
tratamiento con tiofenóxido sódico como se describe en la pa-
15 tente estadounidense 3.284.451 y, en la serie de la penicilina,
en Sheehan y colaboradores, J.Or.Chem.29(7), 2006-2008 (1964).

En otra forma de síntesis posible, el ácido 7-aminoce-
falosporánico 3-tiolado se prepara en la forma aquí descri-
ta y después se acila en el grupo 7-amino y finalmente se es-
20 terifica, por ejemplo por reacción del alcohol apropiado con
el cloruro de ácido preparado, por ejemplo, por reacción de la
cefalosporina final con cloruro de tionilo o por cualquier
otro proceso de esterificación esencialmente ácido.

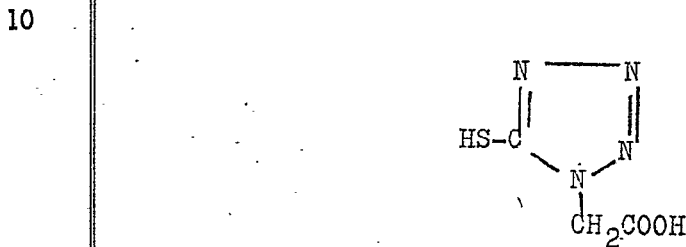
Esta invención también proporciona un procedimiento
25 para la producción del nuevo y valioso producto intermedio de
estructura



1 cuyo procedimiento consiste en formar en un disolvente anhi-
dro el derivado de litio de un tiol de fórmula



y hacer reaccionar dicho derivado de litio con dióxido de
carbono para formar un producto que después se hidroliza
para dar el compuesto de fórmula

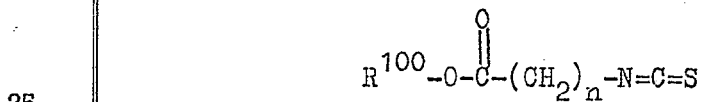


15 Esta invención también proporciona un procedimiento
para la producción del nuevo y valioso compuesto intermedio
de estructura

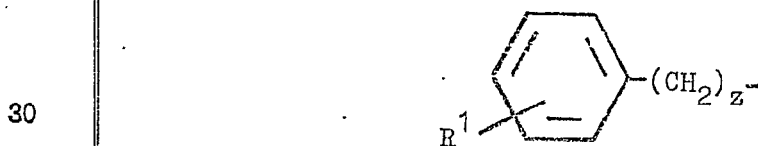


donde n es de 1 a 9, cuyo procedimiento consiste en:

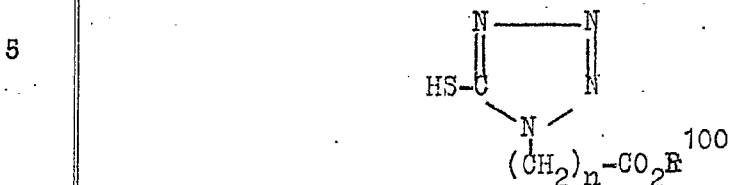
A) tratar un isocianato de fórmula



donde n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, R¹⁰⁰ es
alquilo inferior de 1 a 6 átomos de carbono o un radical de
fórmula

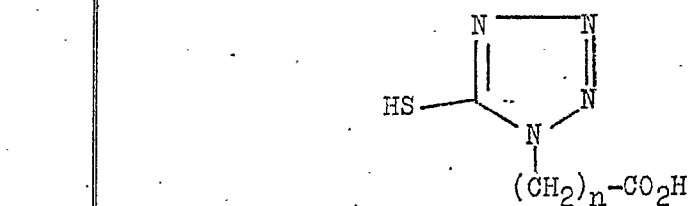


1 donde R¹ es H, Br, I, Cl, F, alquilo inferior o alcoxi de
1 a 6 átomos de carbono, NO₂ o similares y Z es de 0 a 4,
con azida sódica para producir el tiol-éster de fórmula



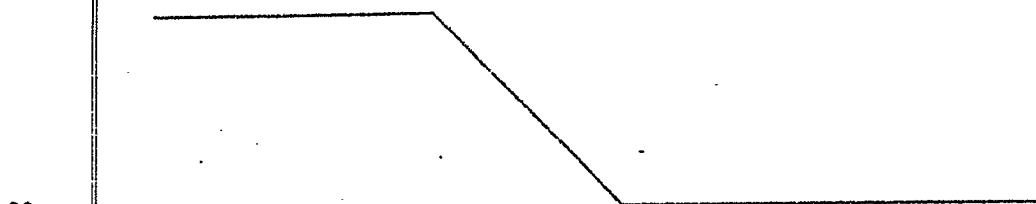
donde n y R¹⁰⁰ son los definidos anteriormente y

10 B) hidrolizar el tiol-éster para producir el tiol-ácido de fórmula



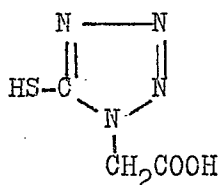
15 donde n es el definido anteriormente.

En el tratamiento de las infecciones bacterianas en el hombre, los compuestos de esta invención se administran parenteral u oralmente en una proporción de alrededor de 5 a 200 mg/kg/día y preferiblemente alrededor de 5 a 20 mg/kg/día en dosis fraccionadas, v.g. 3 a 4 veces al día. Se administra en dosis unitarias que contienen, por ejemplo, 125, 250 o 500 mg de ingrediente activo con vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables adecuados. Las dosis unitarias se encuentran en forma de preparados líquidos tales como soluciones o suspensiones.



MATERIALES DE PARTIDA

A. 1-Carboximetil-5-mercaptotetrazol



a) Recristalización de 1-metil-5-mercaptotetrazol

Procedimientos:

1. Se suspenden 110 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol en 350 ml de cloroformo a ebullición. Se obtiene casi una solución.

2. La solución caliente (50-60°) se filtra rápidamente a vacío a través de un embudo Buchner caliente (11 cm, papel SS nº 604 conteniendo 1/4 a 1/3" (6,3 a 8,4 mm) de auxiliar de filtración compactado ("Supercel")). La torta del filtro se lava con 50 ml de cloroformo a 50-60°C que se agrega al filtrado.

3. El filtrado se enfría hasta aproximadamente 0-6°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. Los cristales que se han formado se recogen por filtración a 0-6°C y se lavan con 60 ml de cloroformo a 0-6°C que se añade al filtrado. Los cristales (fracción A) se secan al aire a 37-45°C durante 18 horas.

4. El filtrado se concentra en un evaporador rotatorio a vacío (baño a 60°C) hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Esta suspensión se enfría a 0-6°C y se mantiene a esa temperatura durante 2 horas. Se recogen los cristales por filtración a 0-6°C, se lavan con 40 ml de cloroformo a 0-6°C y éste se añade al filtrado. Los cristales (fracción B) se secan al aire a 37-45°C durante 18 horas. Las fraccio-

1 nes cristalinas A y B se combinan para dar un rendimiento del 65 % en peso aproximadamente.

5 5. El filtrado de la fracción B, etapa 4, puede ser tratado dos veces como se describe en la etapa 4 para obtener una recuperación adicional del 15 %.

b) Preparación de la sal disódica de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol

Procedimiento:

10 1. Se enfrían aproximadamente a -10°C , en un baño de sal-acetona-hielo, 500 ml de tetrahidrofurano prácticamente seco y puro en un matraz de 3 bocas y 2 litros de capacidad, provisto de agitador. Se hace pasar nitrógeno gaseoso seco sobre la superficie del líquido.

15 2. Se añaden 500 ml de butil-litio al 15,06 % en hexano (1,6N) (Foote Mineral Co.), a lo largo de un periodo de 10 minutos, bajo nitrógeno seco y agitando, sobre el tetrahidrofurano. La casi solución se enfría entre -5 y -10°C .

20 3. Se disuelven 46,4 g de 1-metil-5-mercaptotetrazol (recristalizado como antes) en 200 ml de tetrahidrofurano prácticamente puro y seco. La solución se filtra si está turbia y después se enfría $5-10^{\circ}\text{C}$.

25 4. La solución enfriada de la etapa 3 se agrega a lo largo de 10 minutos, agitando y bajo nitrógeno seco, sobre la solución de butil-litio. La temperatura debe mantenerse entre -5°C y $+10^{\circ}\text{C}$ como máximo. Puede formarse un precipitado.

5. La mezcla se agita bajo nitrógeno seco entre 0°C y $+10^{\circ}\text{C}$ durante media hora.

30 6. Se hace burbujear dióxido de carbono gaseoso anhidro a gran velocidad y con rápida agitación durante 15-30 minutos, entre aproximadamente la temperatura ambiente ($0-10^{\circ}\text{C}$)

1 y no más de +20°C.

7. El precipitado blanco que se forma se recoge adecuadamente por filtración en una zona de humedad baja. El precipitado se lava con alrededor de 75 ml de tetrahidrofurano.

5 8. El precipitado se disuelve en 250 ml de agua (pH 8,5-9,5). Puede haber presente una segunda capa de tetrahidrofurano. Este puede ser separado en el evaporador rotatorio a vacío (baño a 50°C).

10 9. La solución acuosa se ajusta a pH 1,6-2,0 con ácido clorhídrico concentrado.

15 10. La solución acuosa ácida se extrae dos veces con 250 ml cada vez de acetato de etilo. Cada 250 ml de extracto en acetato de etilo se vuelve a extraer con 100 ml de agua. Los extractos acuosos se desprecian. Los extractos en acetato de etilo (exentos de cualquier capa acuosa) se filtran y combinan.

20 11. Los extractos combinados en acetato de etilo se concentran a sequedad en el evaporador rotatorio a vacío (baño a 60°C).

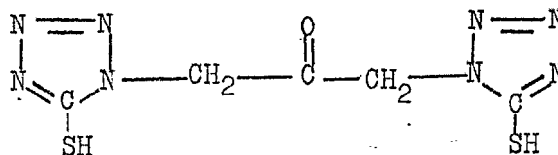
25 12. Los cristales contenidos en el matraz se hierven con 300 ml de cloroformo durante 2 minutos aproximadamente. La suspensión caliente (50-60°C) se filtra a vacío a través de un embudo Buchner caliente (11 cm de papel SS-604). Los cristales se lavan con unos 75 ml de cloroformo a 50°C. Los cristales se secan al aire a la temperatura ambiente durante unas 3 horas y entonces se reducen a un tamaño de alrededor de 100-200 mallas.

30 13. Los cristales de 100-200 mallas se tratan con cloroformo a ebullición, exactamente como se ha descrito en la etapa 12 (el cloroformo caliente elimina la mayor parte del

1 1-metil-5-mercaptotetrazol que no ha reaccionado). Rendimien-
to: aproximadamente 45 a 50 g de 1-carboximetil-5-mercaptote-
trazol cristalino. Estos cristales pueden contener de 0,02 a
0,05 moles de 1-metil-5-mercaptotetrazol.

5 14. Los cristales de la etapa 13 se suspenden con 250
ml de éter etílico a la temperatura ambiente, durante 3-5 mi-
nutos. Se filtra la mezcla. La materia insoluble (0,5-5 %) .
puede ser una mercaptotetrazolcetona simétrica contaminante
de la siguiente estructura hipotética:

10



PRECAUCION: Este compuesto EXPLOSIONA aproximadamente a 205-
210°C.

15

15. El filtrado etéreo de la etapa 14 se evapora a se-
quedad sobre el evaporador rotatorio a vacío (baño a 50°C).
Se recuperan aproximadamente 42 a 48 g de 1-carboximetil-5-
mercaptotetrazol cristalino conteniendo aproximadamente 0,01-
0,05 moles de 1-metil-5-mercaptotetrazol.

20

16. Los cristales se disuelven en 420 ml de etanol abs^o
luto (aproximadamente 100 mg/ml). La solución se calienta a
50-60°C.

25

17. A la solución caliente de la etapa 16, se añaden
310 ml de una solución al 41 % de 2-etilhexanoato sódico (SEH)
en isopropanol, con agitación muy rápida, durante un periodo
de 10 minutos. Se forma un precipitado cristalino. La mezcla
se suspende a 50-60°C durante 20 minutos.

30

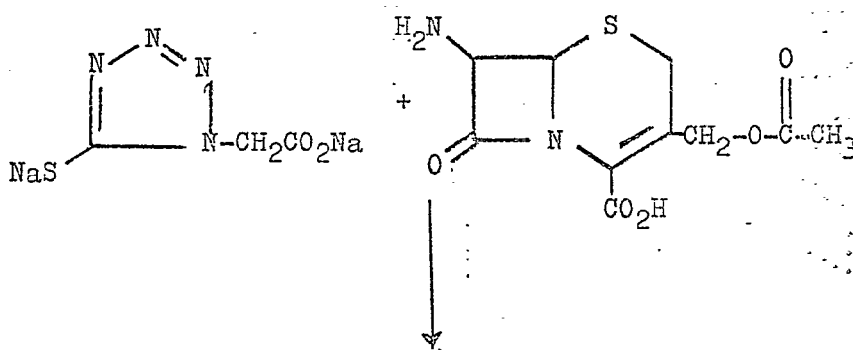
18. La mezcla se filtra en caliente (50-60°C) a través
de un embudo Buchner caliente (11 cm de papel SS nº 604). Los
cristales se lavan con 75 ml de etanol a 50°C.

1 19. Los cristales húmedos de etanol de la etapa 18
se suspenden en 200-300 ml de etanol. La suspensión se pasa
por un tamiz de 200 mallas. La suspensión se calienta a 50-
60°C durante 5 minutos con rápida agitación (el 1-metil-5-
5 mercaptotetrazol sódico que no ha reaccionado es muy soluble
en etanol caliente).

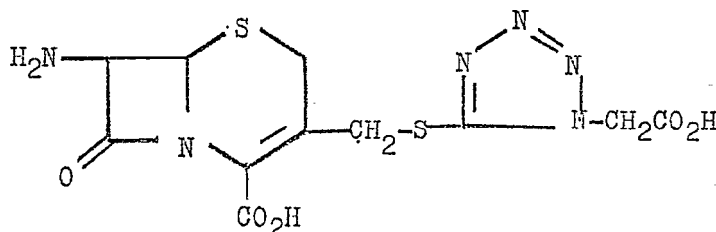
20. Los cristales se recogen a 50-60°C sobre 11 cm
de papel SS nº 604 en un embudo Buchner calenté. Los cris-
tales se lavan con 75-100 ml de etanol y se secan a vacío a
10 50-60°C durante 24-48 horas. Rendimiento: 40-48 g de 1-car-
boximetil-5-mercaptotetrazol disódico (exento de 1-metil-5-
mercaptotetrazol, como puede observarse por RMN).

B. Acido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico

15



25



30

1. En un matraz de 3 bocas, provisto de agitador, re-
gular de la temperatura, termómetro y un tubo de entrada
de nitrógeno, se introducen 18 g (0,066 moles) de ácido 7-ami-

1 nocefalospóránico y 300 ml de una solución reguladora de fosfato 0,1M a pH 6,4 (20,7 g de fosfato sódico monobásico.1H₂O + 8,5 g de fosfato sódico dibásico, anhidro, c.s. hasta 2 litros).

5 2. Agitando la mezcla descrita en la etapa 1, se añaden 1,5 g de bisulfito sódico y 16 g (0,078 moles) de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol disódico.

3. Agitando continuamente, se hace pasar nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos.

10 4. Manteniendo la agitación y el paso de nitrógeno, se calienta la suspensión durante un periodo de 20 minutos a 56°C. Durante este intervalo de tiempo, se añaden poco a poco 6,5 g de bicarbonato sódico.

15 5. Prosiguiendo la agitación y el paso de nitrógeno, se mantiene la temperatura de la solución a 56°C durante 4 horas. El pH debe permanecer entre 6,2 y 6,6.

6. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo a 5°C.

20 7. Se añaden 50 ml de una solución 1:1 de ácido fosfórico/agua a la mezcla o HCl concentrado hasta un pH de 2,0-3,0.

8. Se recoge el producto por filtración. La torta del filtro se lava con 20 ml de agua fría seguido de 200 ml de metanol frío.

25 9. Se seca al aire el sólido hasta peso constante. (En una operación típica se producen 14,5 g de producto). El color de este producto puede variar entre amarillo y marrón oscuro.

10. Se pasa el producto por un tamiz de acero inoxidable de 200 mallas.

30 11. Se suspenden 10 g del polvo de 200 mallas en 200 ml

1 de n-propanol, con rápida agitación.

12. Se añaden 2,0 ml de ácido clorhídrico concentra-
do y se agita fuertemente durante media hora a la temperatu-
ra ambiente.

5 13. Se filtra la suspensión. El sólido marrón se lava
con 20 ml de n-propanol y las aguas de lavado se añaden al
filtrado (se conserva la torta del filtro para la posible re-
cuperación de producto adicional).

10 14. Se añaden 1,5 g de carbón activo ("Darco G-60") al
filtrado n-propanólico de la etapa 13. Se suspende durante
media hora. Se separa el carbón por filtración. Se lava el
carbón con 20 ml de n-propanol y se añaden las aguas de lava-
do al filtrado.

15 15. Agitando rápidamente, se añade trietilamina al fil-
trado n-propanólico hasta un pH aparente de 3,0. Se forman
cristales. Suspender durante 10 minutos.

20 16. Se recogen los cristales blancos por filtración y
se lavan con 30 ml de n-propanol y 50 ml de metanol y se se-
can a vacío a 40°C durante 24 horas. Rendimiento: 4 a 8 g de
ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-iltiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico.

25 17. Otro procedimiento posible para la purificación
del ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxílico es el siguiente:

a) Se suspenden 10 g del producto de 200 mallas (de la
etapa 10) en 75 ml de ácido clorhídrico 1N, durante 10-15 mi-
nutos, a la temperatura ambiente. Se filtra para separar el
sólido marrón oscuro.

30 b) Se añaden 2,5 g de carbón activo ("Darco G-60") y
se suspende durante media hora.

1 c) Se separa el carbón por filtración. Se lava el carbón con 15 ml de agua y se agregan las aguas de lavado al filtrado.

5 d) Agitando rápidamente, se agrega hidróxido amónico concentrado al filtrado hasta un pH de 2,5-3,0. Se forman cristales.

10 e) Se suspende la masa cristalina durante 25 minutos. Se separan los cristales por filtración y se lavan con 30 ml de agua y 50 ml de metanol y se secan a vacío a la temperatura ambiente. Rendimiento: 4-7 g de cristales casi blancos.

15 Los otros reactivos utilizados para preparar los compuestos de esta invención son sintetizados como se encuentra descrito en la bibliografía (v.g. en las patentes y publicaciones antes citadas) o por procedimientos estrictamente análogos. Por ejemplo, cuando se utiliza un D-(-)- α -aminoácido, se prepara de acuerdo con los procedimientos indicados en las patentes estadounidenses 3.198.804, 3.342.677 o 3.634.418, por el método de Friis y colaboradores, Acta Chem.Scand. 17, 2391-2396 (1966), por el método de Neims y colaboradores, Biochemistry (Wash.) 5, 203-213. (1966) o por los métodos descritos en otras publicaciones sobre este tema. Sin embargo, por razones de comodidad y con fines ilustrativos, a continuación damos algunos ejemplos específicos de estas síntesis para preparar ácidos carboxílicos que contienen un grupo amino libre que está "bloqueado" con terc-butoxicarbonilo.

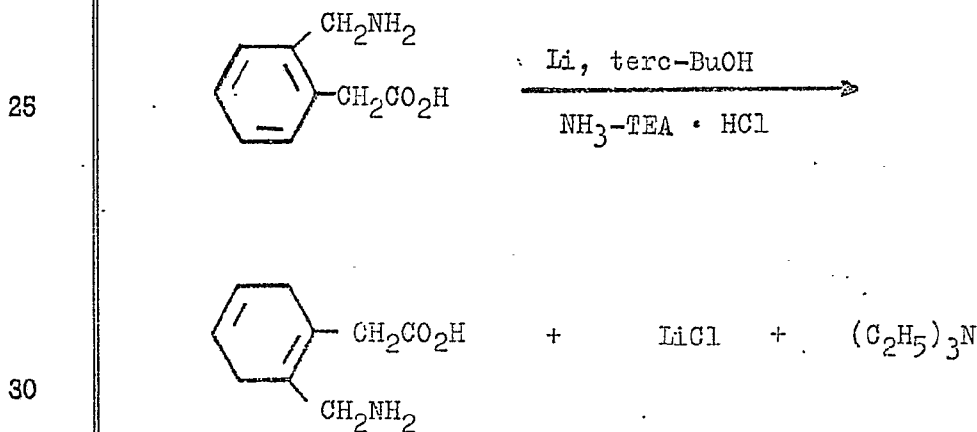
25 C. Acido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,4-ciclohexadienilacético

30 Una solución de 16,5 g (0,1 moles) de ácido o-aminometilfenilacético en 1,5 litros de amoníaco líquido (que ha sido tratado con 50 mg de litio para separar las trazas de hume-

1 dad) se diluye lentamente con 500 ml de terc-butanol seco. A
 la solución se añaden poco a poco 3,4 g (0,5 átomos-gramo)
 de litio durante un periodo de 4 horas y la mezcla se agita
 5 durante 36 horas a la temperatura ambiente separando el amoniac
 líquido en una vitrina y finalmente se evapora a sequedad
 por debajo de 40°C. El residuo se disuelve en 500 ml de
 agua y la solución se cromatografía sobre una columna de re-
 sina IR-120 (H⁺, 700 ml) y se eluye con solución de NH₄OH
 al 1 %. Las fracciones del eluato que dan reacción positiva
 10 frente a la ninhidrina se combinan y evaporan a sequedad. El
 residuo se lava cuatro veces con 50 ml cada vez de acetona
 caliente y se recristaliza en 500 ml de una mezcla 1:1 de etanol-
 agua para dar 11,2 g (67 %) de agujas incoloras de ácido
 o-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienil)acético, p.f. 183°C.

15 IR: ν_{max} 1630, 1520, 1380, 1356 cm⁻¹
 RMN: δ D₂O + K₂CO₃ 2,72 (4H, s, $\underline{\text{H}_2\text{C}}^{\leftarrow}$), 3,01 (2H, s,
 $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 3,20 (2H, s, $\underline{\text{CH}_2\text{-N}}$), 5,78 (2H, s, $\underline{\text{H}}^{\rightarrow}\text{C=}$).
 Análisis para C₉H₁₃NO₂:
 Calculado : C, 64,65; H, 7,84; N, 8,38
 20 Encontrado: C, 64,77; H, 8,06; N, 8,44

Procedimiento mejorado para la preparación de ácido o-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienil)acético



1 Se adoptó el procedimiento utilizado por Welch, Dol-
fini y Giarrusso en la patente estadounidense 3.720.665
(Ejemplo 1) para preparar ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclohexa-
5 dienil)acético. Una solución de 830 ml de amoníaco líquido
destilado se seca con 40 mg de litio bajo atmósfera de argón.
A esta solución agitada se añaden 11,0 g (0,07 moles) de áci-
do 2-aminometilfenilacético y 340 ml de alcohol terc-butíli-
co. Se añade un total de 1,6 g (0,225 moles) de litio a la
solución fuertemente agitada, a lo largo de un periodo de 2
10 horas. Después la mezcla gris se trata con 35 g (0,215 moles)
de hidrocioruro de trietilamina (TEA) y se agita durante la
noche a la temperatura ambiente durante 18 horas. El alcohol
terc-butílico se separa a 40° (15 mm) para dar un residuo
blanco que se seca a vacío sobre P₂O₅ durante la noche. El
15 sólido se disuelve en 30 ml de metanol-agua 1:1 y se agrega
con agitación sobre 3,5 litros de cloroformo-acetona 1:1 a
5°. La mezcla se agita durante 20 minutos y el aminoácido,
ácido α-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienil)acético, se recoge
y seca durante 16 horas a vacío sobre P₂O₅ para dar 6,3 g
20 (58 %) de cristales blancos, p.f. 190° (desc.). Los espec-
tros IR y RMN concuerdan con la estructura.

Una solución de 19,31 g (0,135 moles) de terc-butoxi-
carbonilazida en 152 ml de tetrahidrofurano (THF) se agrega
a una solución agitada de 14,89 g (0,09 moles) de ácido 2-
25 aminometil-1,4-ciclohexadienilacético y 7,20 g (0,18 moles)
de hidróxido sódico en 281 ml de agua. La solución se agita
durante 18 horas a 25° y después se filtra a través de tie-
rra de diatomeas (Supercel). El tetrahidrofurano se separa
a 40° (15 mm) y la solución residual se lava dos veces con
30 175 ml cada vez de éter y se acidula con ácido clorhídrico

1 6N (HCl). La mezcla se agita en un baño de hielo y el precipitado se recoge y seca durante 18 horas a vacío sobre P_2O_5
a 25° para dar 17,3 g (72,6 %) de ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,4-ciclohexadienilacético en forma de polvo
5 blanco. Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

D. Acido D-(-)-p-hidroxi- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético

En un mortero se trituran 5,65 g (0,14 moles) de óxido magnésico y 11,7 g (0,07 moles) de D-(-)-p-hidroxifenilglicina y se añaden sobre 177 ml de dioxano al 50 %. Lentamente se
10 añaden 20,0 g (0,14 moles) de terc-butoxicarbonilazida a la mezcla rápidamente agitada y se agita durante 20 horas a $45-50^\circ$. Después la mezcla se diluye con 710 ml de agua de hielo y 177 ml de acetato de etilo. Se filtra la mezcla y el filtrado se separa en dos fases. La fase orgánica se lava tres
15 veces con 50 ml cada vez de solución de bicarbonato sódico al 3 % y tres veces con 50 ml de agua cada vez. Se combinan todas las fases acuosas, se enfrían y se ajustan a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado. El producto se extrae tres veces con 125 ml cada vez de acetato de etilo. El acetato de
20 etilo se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico y después se evapora a 35° y 15 mm hasta formar un aceite. El aceite se tritura con éter de petróleo para dar ácido D-(-)-p-hidroxi- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético en forma de sólido blanco. Este producto se
25 recoge y se seca durante 18 horas a vacío sobre P_2O_5 a 25° para dar 13,5 g (72,2 %) de un polvo blanquecino, p.f. 102° . Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

E. Acido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético

30 El procedimiento seguido es el utilizado anteriormente para el ácido D-(-)-p-hidroxi- α -terc-butoxicarboxamido-

1 nilacético. Se obtienen dos muestras dando 5,2 g (30 %),
p.f. 82°. Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

5 F. Acido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,2-ciclohexenil-
acético que también se denomina ácido [2-(N-terc-butoxicar-
bonilamino)metil-1-ciclohexen-1-il]acético

a) Acido α -[2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,4-ciclohexa-
dienil]acético (1)

10 A una solución agitada de 8,0 g (0,048 moles) de ácido
 α -(2-aminometil-1,4-ciclohexadienil)acético y 3,8 g (0,096 mo-
les) de NaOH en 150 ml de agua se añade una solución de 10,3 g
(0,072 moles) de terc-butoxicarbonilazida en 80 ml de THF y
la mezcla se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente.
Se separa el tetrahidrofurano (THF) a presión reducida y la
15 solución residual se lava dos veces con 100 ml de éter cada
vez, se acidula con HCl 6N y se extrae tres veces con 100 ml
de éter cada vez. Los extractos combinados se lavan dos veces
con 100 ml de agua cada vez y una vez con 100 ml de una solu-
ción saturada de NaCl, se secan con sulfato sódico y se eva-
poran a sequedad. El residuo oleoso se tritura con n-hexano
20 para dar 10,5 g (82 %) de un polvo incoloro 1 que funde a
113°C.

IR: ν_{max} nujol 3370, 1715, 1640, 1530, 1280, 1160 cm^{-1} .

RMN: δ_{CDCl_3} ppm 1,45 (9H, s, t-Bu-H), 2,73 (4H, s,

25 $\text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$), 3,16 (2H, s, CH_2CO), 3,76 (2H, d, 6Hz,
 CH_2N), 4,90 (1H, m, NH), 5,66 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$),
10,6 (1H, s ancho, COOH).

Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$:

Calculado : C, 62,90; H, 7,92; N, 5,24

30 Encontrado: C, 63,13; H, 8,21; N, 5,26

1 b) Acido [2-(N-terc-butoxicarbonilamino)metil-1-ciclohexen-1-il]acético (2)

5 Una solución de 1,33 g (5 milimoles) de ácido [2-(N-terc-butoxicarbonilamino)metil-1,4-ciclohexadien-1-il]acético (1) en 10 ml de hidróxido amónico al 3 % se hidrogena a 40 psi (2,8 kg/cm²) con 0,2 g de paladio al 10 % en carbón. Se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno en 3 horas. Se separa el catalizador y el filtrado se acidula hasta pH 2 con HCl diluído y se extrae dos veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con 20 ml de agua, se secan con sulfato sódico y se evaporan a presión reducida para dar 1,34 g de un aceite que solidifica al permanecer en reposo durante varios días. Por recristalización en una mezcla de n-hexano y acetato de etilo, se obtienen 1,2 g (90 %) de 2 en forma de prismas incoloros que funden a 118-119°C.

15 IR: $\sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}}$ 3450, 1730, 1660, 1510 cm⁻¹

20 RMN: δ_{CDCl_3} ppm 1,58 (9H, s, t-Butil-H), 1,50-1,90 (4H, m, -CH₂-), 1,90-2,20 (4H, m, H metilénico alílico), 3,18 (3H, s, CH₂-CO), 3,78 (2H, d, 6Hz, CH₂-N), 5,00 (1H, s, ancho, NH), 8,98 (1H, s ancho, COOH).

25 Análisis para C₁₄H₂₃NO₄:

Calculado : C, 62,43; H, 8,61; N, 5,20

Encontrado: C, 62,12; H, 8,77; N, 5,37

25 G. Acido 2-terc-butoxicarbonilaminometil-4-hidroxifenilacético: Se prepara, por ejemplo, de acuerdo con la patente estadounidense 3.823.141.

30 H. Acido o-(terc-butoxicarbonilaminometil)feniltioacético: Se prepara, por ejemplo, de acuerdo con la patente estadounidense 3.657.232 y véase también la patente estadounidense

1 se 3.813.390.

I. Acido β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico: Se prepara, por ejemplo, de acuerdo con la patente estadounidense 3.813.391.

5 J. D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina

2-(3'-Metil-4'-hidroxifenilglicina

10 Una solución de 59,02 g (0,6 moles) de ácido glioxílico al 75 % en 100 ml de agua se añade a una suspensión de 54,6 g (0,5 moles) de 2-metilfenol y 140 ml de hidróxido amónico concentrado en 400 ml de agua a la temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla asciende a 37°. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 65 horas. La solución, inicialmente a pH 10,1, se ajusta a pH 6,8 con ácido clorhídrico 6N haciendo que cristalice el producto. El producto se recoge por filtración, se lava con agua y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo dando 31,5 g (34,8 %) de 2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina, desc. 196-199°. Los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear concuerdan con la estructura del producto deseado. Referencia: Patente belga núm. 774.029 concedida a Beecham Group Limited, 1972 (Farmdoc 27.122T) que da un punto de fusión de 205-207°C.

Análisis para $C_9H_{11}NO_3$:

Calculado : C, 59,66; H, 6,13; N, 7,73

25 Encontrado: C, 57,68; H, 6,23; N, 7,47; H₂O, 2,34

Encontrado, corregido para 2,34 % de H₂O:

C, 59,06; H, 6,12; N, 7,67

D,L-N-Cloroacetil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina

30 Una suspensión de 20,2 g (0,112 moles) de D,L-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina en 175 ml de agua se ajusta a

1 pH 10,3 con hidróxido sódico al 20 % produciendo la disolu-
ción. La solución se enfría en un baño de hielo. Se añaden
de una sola vez 38,2 g (0,224 moles) de anhídrido cloroacéti-
co y el pH de la mezcla de reacción se mantiene en 10 median-
5 te la adición de hidróxido sódico al 20 % hasta que ya no se
detecta ningún cambio del pH. La mezcla de reacción se agita
durante 10 minutos más en frío. Después la mezcla de reacción
se acidula hasta pH 2,0 con ácido clorhídrico 6N haciendo que
cristalice el producto. Este último se recoge por filtración,
10 se lava con agua y se seca al aire. Por recristalización en
200 ml de agua caliente se obtienen 13,7 g (47,4 %) de D,L-N-
cloroacetil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina. Los espec-
tros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear concuerdan
con la estructura del producto deseado.

15 Análisis para $C_{11}H_{12}NO_4Cl \cdot H_2O$:

Calculado : C, 47,92; H, 5,118; N, 5,081

Encontrado: C, 48,11; H, 5,16 ; N, 5,15

D-(-)-N-cloroacetil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina

20 Se disuelven 5,0g (0,0194 moles) de D,L-N-cloroacetil-
2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina y 6,1 g (0,0213 moles) de
acetato de L-efenamina en 50 ml de alcohol isopropílico, ca-
lentando en un baño de vapor. Se añaden 50 ml de agua y al
enfriar cristaliza la sal de L-efenamina. La sal se recoge
por filtración y se seca al aire.

25 Se suspende la sal en 30 ml de agua y 50 ml de cloruro
de metileno y la mezcla se ajusta a pH 10,0 con hidróxido só-
dico al 20 %. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae
dos veces más con cloruro de metileno.

30 La solución acuosa se ajusta después a pH 2,0 con áci-
do clorhídrico 6N haciendo que cristalice el producto. Este

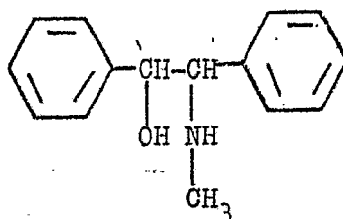
1 último se recoge por filtración y se seca a vacío sobre pen-
tóxido de fósforo dando 0,9 g (36,1 %) de D-(-)-N-cloroace-
til-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina, p.f. 170-172°,
5 $[\alpha]_D^{24} = 185,9^\circ$ (c = 1, 95 % EtOH). Los espectros infrarrojo
y de resonancia magnética nuclear concuerdan con la estructu-
ra del producto deseado.

Análisis para $C_{11}H_{12}NO_4Cl$:

Calculado : C, 51,27; H, 4,696; N, 5,436

Encontrado: C, 51,21; H, 4,77 ; N, 5,29

10 El 1,2-difenil-2-metilaminoetanol, comúnmente denomina-
do efenamina (por el Federal Register, 7 de Junio de 1951)
tiene la siguiente estructura:



El compuesto es también denominado N-metil-1,2-dife-
nil-2-hidroxi-etilamina o α, β -difenil- β -hidroxi-N-metil-etil-
amina o 1,2-difenil-2-metilamino-1-etanol.

20 Esta invención utiliza solamente el isómero *lavo-eri-*
tro. Los métodos para su preparación y la reacción con la
penicilina G han sido descritos en las patentes estadouniden-
ses 2.645.638 (V.V. Young) y 2.768.081 (F.H. Buckwalter). Es-
te último revisa la bibliografía anterior igual que W.B.
25 Wheatley y colaboradores, *J.Org.Chem.*, 18(11), 1564-1571
(1953). Fue utilizado para resolver la fenoximetilpenicilina
racémica por Sheehan y colaboradores, *J.Am.Chem.Soc.*, 81,
3089-3094 (1959); véase especialmente la página 3091.

30 D-(-)-2-(3-Metil-4'-hidroxifenil)glicina

Se combinan 11,1 g (0,0431 moles) de D-(-)-N-cloroace-

1 til-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina con 100 ml de ácido
clorhídrico 2N y la mezcla se calienta a reflujo durante ho-
ra y media. Se enfría la solución y el pH se ajusta a 5,0
5 con hidróxido sódico al 20 % haciendo que cristalice el pro-
ducto. Este último se recoge por filtración, se lava con agua
y se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo dando 7,4 g
(94,7 %) de D-(-)-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina, desc.
205-209°, $[\alpha]_D^{24} = -152,6^\circ$ (c = 1, HCl 1N). Los espectros in-
frarrojo y de resonancia magnética nuclear concuerdan con la
10 estructura del producto deseado.

Análisis para $C_9H_{11}NO_3$:

Calculado : C, 59,66; H, 6,13; N, 7,73

Encontrado: C, 58,62; H, 5,49; N, 7,78; H₂O 1,46

Encontrado, corregido para 1,46 % de H₂O:

15 C, 59,48; H, 5,41; N, 7,84

D-(-)-N-Terc-butóxicarbonil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)-
glicina

20 A una suspensión de 7,2 g (0,0397 moles) de D-(-)-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina y 3,2 g (0,08 moles) de óxido magnésico en polvo, agitado en 100 ml de dioxano al 50 % a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 9,7 g (0,068 moles) de terc-butóxicarbonilazida. Después la mezcla de reacción se calienta a 42-45° bajo atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. Luego la mezcla se diluye con 100 ml
25 de agua de hielo. La solución se cubre con acetato de etilo y se filtra para eliminar algo de materia insoluble que se ha separado. La fase acuosa del filtrado se separa y se extrae dos veces más con acetato de etilo. Después la solución acuosa se ajusta a pH 5,0 con ácido fosfórico al 42 % y se
30 extrae cinco veces con acetato de etilo. Los extractos orgá-

1 nicos combinados se lavan tres veces con agua, se secan so-
bre sulfato sódico y se separa el disolvente a presión redu-
cida quedando un aceite. El aceite se seca a vacío sobre pen-
tóxido de fósforo dando lugar a 10,6 g (95 %) de D-(-)-N-terc-
5 butoxicarbonil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina. El espec-
tro infrarrojo concuerda con la estructura deseada.

K. D-(-)-N-Terc-butoxicarbonil-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)
glicina

2-(3'-Metoxi-4'-hidroxifenil)glicina

10 Se añade una solución de 59,2 g (0,6 moles) de ácido
glioxílico al 75 % en 100 ml de agua a una suspensión de
62,07 g (0,5 moles) de 2-metoxifenol y 140 ml de hidróxido
amónico concentrado en 400 ml de agua a la temperatura ambien-
te. La temperatura de la mezcla asciende a 35°. La mezcla se
15 agita a la temperatura ambiente durante 65 horas. El producto
que ha cristalizado se recoge por filtración, se lava con
agua y después con acetona y se seca a vacío sobre pentóxido
de fósforo dando 57,4 g (58,2 %) de 2-(3'-metoxi-4'-hidroxife-
nil)glicina, desc. a 218-220° (bibl. 240°). Los espectros in-
20 frarrojo y de resonancia magnética nuclear concuerdan con la
estructura del producto deseado.

Análisis para $C_9H_{11}NO_4$:

Calculado : C, 54,82; H, 5,62; N, 7,10

Encontrado: C, 53,77; H, 5,91; N, 6,97; H₂O, 1,13

Encontrado, corregido para 1,13 % de H₂O:

C, 54,38; H, 5,85; N, 7,05

Referencia: B. Block, Z. Physiol. Chem., 98, 226 (1917).

Resolución de 2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicina

30 A. 2-(3'-Metoxi-4'-hidroxifenil)glicinato de metilo

Una suspensión enfriada de 94 g (0,476 moles) de 2-(3'-

1 metoxi-4'-hidroxifenil)glicina en 500 ml de metanol absolu-
to se gasifica rápidamente con HCl durante 20 minutos. Al
principio se obtiene una solución transparente y después se
5 separa un producto cristalino en cantidad. Al cabo de 20 ho-
ras, se filtra el hidrocioruro del éster metílico y se lava
con una pequeña cantidad de metanol; se obtienen 99,6 g des-
pués de secar al aire. Una solución enfriada del hidrocioru-
ro en 800 ml de agua se ajusta a pH 8 (NaOH) dando un preci-
10 pitado cristalino del éster en forma de base libre; 81,3 g.
Los espectros IR y RMN concuerdan.

Análisis para $C_{10}H_{13}NO_4$:

Calculado : C, 56,86; H, 6,20; N, 6,63

Encontrado: C, 56,46; H, 6,28; N, 6,55; H_2O , 0,59

15 B. D-(-)-2-(3'-Metoxi-4'-hidroxifenil)glicina

Una mezcla de 50 g (0,237 moles) de 2-(3'-metoxi-4'-
hidroxifenil)glicinato de metilo, 19 ml (0,333 moles) de ácido
acético y 1 litro de alcohol isopropílico se calienta a ebu-
llición dando una solución parcial. Se añaden agitando bien
20 89,2 g (0,237 moles) de monohidrato de ácido dibenzoil-d-tar-
tárico y después la mezcla se calienta a reflujo. Pronto co-
mienza a cristalizar la sal. Se retira la fuente de calor y
el matraz se deja enfriar lentamente hasta la temperatura
ambiente. Después de enfriar en un baño de hielo, el precipi-
25 tado se recoge por filtración. El filtrado se concentra has-
ta aproximadamente un tercio de su volumen inicial dando una
pequeña segunda masa de sal; el rendimiento total de ambas
cristalizaciones es 54,1 g después de secar al aire (sólido
A, véase más adelante).

30 El filtrado se concentra para separar el disolvente.
El residuo viscoso se combina con 300 ml de HCl 1N y la mez-

1 cla se extrae con 400 ml de CHCl_3 . La fase de CHCl_3 se extrae
 dos veces con 100 ml cada vez de HCl 1N. Los extractos en
 HCl combinados se concentran brevemente para separar el
 CHCl_3 residual y se calientan a reflujo durante una hora.
5 La solución se concentra hasta pequeño volumen haciendo que
 cristalice la sal hidrocioruro del aminoácido. El producto se
 recoge por filtración y se recristaliza en 50 ml de HCl 1N.
 Una solución del producto en 200 ml de agua se ajusta a pH
 4,5 (NaOH). La mezcla se calienta casi a ebullición y se de-
10 ja enfriar para precipitar D-(-)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxife-
 nil)glicina en forma de cristales aciculares esponjosos. Des-
 pués de enfriar durante la noche, el producto se recoge por
 filtración, se lava escasamente con agua y metanol y se seca
 a 40°; 8,7 g, $[\alpha]_D^{24} = -136,5^\circ$ (c = 1, HCl 1N). Los espectros
15 IR y RMN concuerdan totalmente.

 Análisis para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

 Calculado : C, 50,23; H, 6,09; N, 6,51; H_2O , 8,37

 Encontrado: C, 50,43; H, 6,23; N, 6,51; H_2O , 8,95

20 C. L-(+)-2-(3'-Metoxi-4'-hidroxifenil)glicina

 Se suspenden 54,1 g del sólido A anterior en 300 ml
 de HCl 1N y 500 ml de CHCl_3 con buena agitación. La sal no se
 descompone rápidamente en este sistema; por lo tanto, se se-
 para el CHCl_3 lo mejor posible y se añaden 300 ml de metil-
25 isobutil-cetona agitando bien. La fase de metil-isobutil-ceto-
 na se extrae con 200 ml adicionales de HCl 1N en tres porcio-
 nes. Los extractos en HCl combinados y filtrados se concen-
 tran brevemente para separar los disolventes residuales y se
 calientan a reflujo durante una hora para hidrolizar el éster.
30 La mezcla de reacción se concentra hasta pequeño volumen. Des-
 pués de enfriar en un baño de hielo, la sal cristalina hidro-

1 cloruro del aminoácido se recoge por filtración. La sal se re-
cristaliza en 75 ml de HCl 1N, se disuelve en 500 ml de agua
calentando, se filtra la solución y se ajusta a pH 4,5 (NaOH)
5 haciendo que cristalice el zwitterion. La mezcla se calienta
a ebullición, se filtra y se conserva en frío para precipi-
tar el producto cristalino, L-(+)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxife-
nil)glicina. El producto se recoge por filtración, se lava
escasamente con agua y metanol y se seca a 40°; 9,6 g
10 $[\alpha]_D^{24} = +127,2^\circ$ (c = 1, HCl 1N). Los espectros IR y RMN con-
cuerdan.

Análisis para $C_9H_{11}NO_4 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 50,23; H, 6,09; N, 6,51; H₂O, 8,37

Encontrado: C, 50,53; H, 6,06; N, 6,62; H₂O, 7,46

15 D-(-)-N-(Terc-butoxicarbonil)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)-
glicina

Se agita y se calienta a 45-50° durante 20 horas, ba-
jo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 8,6 g (0,04 moles)
de D-(-)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicina, 3,2 g (0,08
20 moles) de óxido magnésico, 9,7 g (0,068 moles) de terc-buto-
xicarbonilazida y 240 ml de dioxano-agua 1:1. La mezcla de
reacción enfriada se diluye con 240 ml de agua de hielo, se
filtra y se extrae una vez con acetato de etilo. La fase
acuosa acidulada (pH 2) se extrae cinco veces con acetato de
25 etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados y secos
(sulfato sódico) se concentran para eliminar el disolvente
a presión reducida, dando el producto en forma de aceite vis-
coso, 6,3 g.

L. D-(-)-N-Terc-butoxicarbonil-2-(4-acetoxifenil)glicina

30 Este compuesto se prepara sustituyendo la D-(-)-2-(3'-
metil-4'-hidroxifenil)glicina en el procedimiento antes des-

1 crito por un peso equimolecular de D-(-)-2-(4-acetoxifenil)-
glicina preparada de la siguiente forma.

Preparación de ácido D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxifenil)acético

Método A (en ácido acético como disolvente)

5 Se agitan durante 48 horas a la temperatura ambiente,
203,5 g (1 mol) de cloruro de D-(-)-p-hidroxifenilglicina,
800 ml de ácido acético y 314 g (4 moles) de cloruro de ace-
tilo. Se recoge el sólido, se lava tres veces con acetona
(250 ml cada vez) y dos veces con etanol (250 ml cada vez)
10 y se seca a 40°. Rendimiento: 210 g (85,4 %). Este hidroclo-
ruro se disuelve en 3,0 litros de agua; la solución se en-
fría a +5-10°C y el pH se ajusta a 4,5 con NH₄OH al 20 %.
La suspensión se agita durante una hora a 5°C y el sólido se
recoge, se lava dos veces con agua y dos veces con acetona y
15 se seca a 40°C. Rendimiento: 133 g (64 % a partir de D-(-)-p-
hidroxifenilglicina), $\alpha_D = -104,5^\circ$ (1 % en HCl N/10).

Método B (en cloruro de metileno)

20 Se agitan durante 48 horas a la temperatura ambiente
4,07 g (0,02 moles) de hidrocloruro de D-(-)-p-hidroxifenil-
glicina, 30 ml de cloruro de metileno y 6,28 g (0,08 moles)
de cloruro de acetilo. Se recoge el sólido, se lava dos veces
con acetona y dos veces con etanol. Rendimiento: 4,17 g
(84,5 %).

Análisis: Cl, 14,8 % (calculado: 14,4 %).

25 Método C (en ácido trifluoroacético)

30 Se añaden con agitación 1,67 g (0,01 moles) de D-(-)-p-
hidroxifenilglicina a 10 ml de ácido trifluoroacético a la tem-
peratura ambiente. Después de producirse la disolución, se aña-
den 1,57 g (0,02 moles) de cloruro de acetilo. Después de una
reacción ligeramente isotérmica, aparece un sólido. La suspen-

1 sión se agita durante hora y media a la temperatura ambiente
y el ácido trifluoroacético se separa a vacío. El sólido re-
sidual se recoge y se lava con cloruro de metileno y etanol.
El ácido D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxifenil)acético es idéntico
5 al preparado por los Métodos A y B. Rendimiento: 1,9 g (75 %)

M. D-(-)-N-Terc-butoxicarbonil-2-(1'-ciclohexenil)glicina

Este compuesto se prepara sustituyendo la D-(-)-2-(3'-
metil-4'-hidroxifenil)glicina en el procedimiento antes des-
crito por un peso equimolecular de D-(-)-2-(1'-ciclohexenil)
10 glicina preparada de acuerdo con la patente belga 773.773
(Farmdoc 25.515T) o patente estadounidense 3.824.237.

N. D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-cloro-4'-hidroxifenil)

glicina: se prepara, por ejemplo, en la forma descrita en
la patente estadounidense 3.489.751.

15 O. D-(-)-N-Terc-butoxicarbonil-2-(1',4'-ciclohexadienil)gli-
cina

Este compuesto se prepara sustituyendo la D-(-)-2-(3'-
metil-4'-hidroxifenil)glicina en el procedimiento antes des-
crito por un peso equimolecular de D-(-)-2-(1',4'-ciclohexa-
20 dienil)glicina (también llamada ácido D-2-amino-2-(1,4-ciclo-
hexadienil)acético, preparada de acuerdo con la patente esta-
dounidense 3.485.819.

P. Acido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(1',4'-ciclohexadie-
nil)propiónico

25 Este compuesto se prepara sustituyendo la D-(-)-2-(3'-
metil-4'-hidroxifenil)glicina en el procedimiento antes des-
crito por un peso equimolecular de ácido D-2-amino-3-(1,4-ci-
clohexadienil)propiónico, preparado de acuerdo con la patente
30 estadounidense 3.485.819.

1 Q. Acido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(4'-metoxi-1',4'-ciclohexadienil)propiónico

Este compuesto se prepara sustituyendo la D-(-)-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina en el procedimiento antes descrito por un peso equimolecular de ácido D-2-amino-3-(4'-metoxi-1,4-ciclohexadienil)propiónico, preparado de acuerdo con la patente estadounidense 3.485.819.

5 R. Acido 2-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacético: se prepara, por ejemplo, de acuerdo con la patente estadounidense 3.766.175.

10 S. Acido N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclohexanocarboxílico
Este compuesto se prepara sustituyendo la D-(-)-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina en el procedimiento antes descrito por un peso equimolecular de ácido 1-amino-ciclohexanocarboxílico.

15 T. Acido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamido-3-tienilacético: se prepara, por ejemplo, de acuerdo con las patentes estadounidenses 3.634.418 y 3.198.804 y las referencias apropiadas allí citadas.

20 U. Acido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamido-2-tienilacético: se prepara, por ejemplo, de acuerdo con las patentes estadounidenses 3.634.418 y 3.198.804 y las referencias apropiadas allí citadas.

25 V. Acido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexadienil)propiónico

a) Acido β -(2-aminometil-1,4-ciclohexadienil)propiónico

Una solución de 10,74 g (60 milimoles) de ácido β -(α -aminometilfenil)propiónico en 1000 ml de amoníaco líquido (previamente tratado con unos 50 mg de litio para separar las trazas de agua) se diluye con precaución empleando 300 ml de

30

1 terc-butanol seco. A la solución se añaden poco a poco 2,08 g
(0,3 átomos-gramo) de litio, a lo largo de un periodo de 3 ho-
ras y la mezcla se agita durante la noche para separar el
amoniaco líquido y se evapora a sequedad. El residuo se di-
5 suelve en 200 ml de agua. La solución se cromatografía en
una columna de IR-120 (forma H⁺, 500 ml) y se eluye continua-
mente con agua (2000 ml) e hidróxido amónico al 5 % (alrede-
dor de 2000 ml). Las fracciones que dan reacción positiva
frente a la ninhidrina se combinan, se evaporan a sequedad
10 y el residuo se cristaliza en etanol al 90 % para dar agujas
incoloras. El rendimiento de ácido β-(2-aminometil-1,4-ciclo-
hexadienil)propiónico es de 9,68 g (89 %), p.f. 228-229°C.

IR : ν_{max} 2130, 1540, 1300 cm⁻¹

15 RMN: $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$ 2,68 (4H, s, CH₂CH₂CO), 2,74 (4H, s, meti-
leno cíclico), 3,68 (2H, s, CH₂N), 5,79 (2H, s,
H vinílico cíclico).

Análisis para C₁₀H₁₅NO₂:

Calculado : C, 66,27; H, 8,34; N, 7,73

20 Encontrado: C, 66,25; H, 8,35; N, 7,61,
66,31; 8,52; 7,71

b) Acido β-(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexa-
dienil)propiónico

25 A una mezcla de 1,40 g (7,7 milimoles) de ácido β-(2-
aminometil-1,4-ciclohexadienil)propiónico y 2,02 g (20 milimo-
les) de trietilamina en 20 ml de tetrahidrofurano acuoso al
50 % se añade una solución de 1,43 g (10 milimoles) de azido-
formiato de terc-butilo en 5 ml de tetrahidrofurano y la mez-
cla de reacción se agita durante la noche a la temperatura
ambiente. La mezcla se lava dos veces con 20 ml de éter cada
30 vez y la capa acuosa se acidula a pH 2 con ácido clorhídrico

1 diluido. La mezcla se extrae cuatro veces con 30 ml de clo-
roformo cada vez y los extractos combinados se lavan con agua
y se secan. Por evaporación de los extractos a presión reduci-
da se obtiene el ácido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-
5 ciclohexadienil)propiónico en forma de aceite incoloro. Ren-
dimiento: 2,10 g (97 %).

IR : $\sqrt{\text{liq}}_{\text{max}} 1700, 1510, 1240, 1160 \text{ cm}^{-1}$

RMN: δ_{CDCl_3} ppm 1,47 (9H, s, t-Bu-H), 2,45 (4H, s, CH₂CH₂),
2,69 (4H, s, metileno cíclico), 3,80 (2H, d, 5Hz,
10 CH₂N), 5,70 (2H, s, H vinílico cíclico).

W. Acido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1-ciclohexenil)pro-
piónico

15 Se disuelven 0,92 g (3,2 milimoles) de ácido β -(2-terc-
butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexadienil)propiónico en
20 ml de hidróxido amónico acuoso al 3 % y se hidrogena a
30 psi (2,1 kg/cm²) con 0,1 g de paladio al 10 % en carbón
en un aparato Parr, durante 3 horas. Se filtra la mezcla y el
filtrado se acidula hasta pH 2 con ácido clorhídrico diluido
y se extrae tres veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo.
20 Los extractos combinados se lavan con una pequeña cantidad de
agua y se secan. Por separación del disolvente a presión re-
ducida se obtiene el ácido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-
1-ciclohexenil)propiónico en forma de aceite, rendimiento:
25 0,84 g (91 %).

IR : $\sqrt{\text{liq}}_{\text{cm}^{-1}} 3350 \text{ (NH)}, 3200-2400 \text{ (COOH)}, 1750 \text{ (CO)},$
1250, 1165 (BOC).

RMN: δ_{CDCl_3} ppm 1,48 (9H, s, terc-Bu), 1,5-1,8 (4H, m,
CH₂CH₂), 1,8-2,2 (4H, m, CH₂ alílico), 2,4 (4H,
30 CH₂CH₂-CO), 3,72 (2H, s, N-CH₂).

1 X. D-(-)-N-Terc-butoxicarbonil-2-(4'-hidroximetilfenil)gli-
cina

5 Este compuesto, que también es llamado D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-p-hidroximetil-fenilglicina, se prepara de acuerdo con la patente surafricana 73/4055; por comodidad, la descripción pertinente se reproduce a continuación.

10 A una solución de 50,0 g (0,373 moles) de 1,4-benceno-dicarboxaldehído en 200 ml de tetrahidrofurano seco (THF), bajo nitrógeno, en un baño de hielo, se añaden gota a gota 104,0 g (0,410 moles) de hidruro de litio y tri-(terc-butoxi) aluminio disueltos en 500 ml de tetrahidrofurano seco. Después de agitar durante media hora en un baño de hielo. la mezcla de reacción se vierte en 2 litros de ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo. La solución acuosa se extrae cuatro veces con 800 ml cada vez de éter. Las capas etéreas combinadas se lavan con 500 ml de una solución de bicarbonato sódico al 5 % enfriada con hielo y después con 500 ml de una solución saturada de cloruro sódico. Después de secar, se separa el éter a presión reducida para dar 46 g de p-hidroximetilbenzaldehído crudo. El producto crudo se cromatografía sobre 1 kg de alúmina neutra y las fracciones se eluyen con éter y se concentran. Al enfriar, cristalizan 17,0 g (rendimiento: 35 %) de p-hidroximetilbenzaldehído, p.f. 44,5-46°C.

25 A una mezcla agitada de 10,0 g (0,0735 moles) de p-hidroximetilbenzaldehído y 17,1 g (0,15 moles) de carbonato amónico en 110 ml de etanol al 60 %, calentada a 50°C, se añaden gota a gota 4,0 g (0,081 moles) de cianuro sódico disueltos en 10 ml de agua. La mezcla se agita y calienta a 55-60°C durante 3 horas y después la temperatura asciende a 85°C du-

30

1 rante una hora. Después de enfriar en un baño de hielo,
el pH de la solución se lleva a 6 por adición de ácido clor-
hídrico concentrado. Después de enfriar durante la noche, se
5 filtra el sólido que ha precipitado, se lava con agua fría
y se seca. La 5-(p-hidroximetilfenil)hidantoína (11,0 g,
rendimiento: 72 %), p.f. 189-196° (desc.), se utiliza para
preparar el aminoácido sin purificarla más.

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas
una mezcla de 10,9g(0,053 moles) de 5-(p-hidroximetilfenil)-
hidantoína y 25,5 g (0,081 moles) de hidróxido bórico ($8H_2O$)
en 125 ml de agua. Después de enfriar en un baño de hielo,
la mezcla de reacción se diluye con 125 ml de agua. La so-
lución se acidula con ácido sulfúrico concentrado hasta pH 1,
se filtra el sulfato bórico y el pH del filtrado se lleva a
15 6 con carbonato de plomo. Después de filtrar el sulfato de
plomo, el filtrado se satura con sulfuro de hidrógeno y se
filtra el sulfuro de plomo. La solución acuosa se concentra
después hasta 100 ml por destilación azeotrópica con etanol
a presión reducida. Después de enfriar, precipitan 5,2 g
20 (rendimiento: 54 %) de p-hidroximetilfenilglicina, p.f. 228-
229°C (desc.). Después de recrystalizar en etanol-agua, el
compuesto funde a 230-231° (desc.).

Análisis para $C_9H_{11}NO_3$:

25 Calculado : C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73

Encontrado: C, 59,46; H, 6,24; N, 7,93

30 A una solución de 8,0 g (0,044 moles) de p-hidroximetilfenilglicina y 8,8 g (0,087 moles) de trietilamina en 160 ml de agua se añaden 6,95 g (0,049 moles) de terc-butoxi-carbonilazida disueltos en 120 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente,

1 la mezcla de reacción se lava dos veces con 200 ml cada vez
de éter. La capa acuosa se cubre con éter y en un baño de
hielo se acidula hasta pH 3-3,5 con ácido clorhídrico 3N.
5 La solución ácida se extrae tres veces con 200 ml cada vez
de éter. Las capas etéreas combinadas se lavan con solución
saturada de cloruro sódico, se secan y se evapora el éter a
presión reducida. El aceite resultante se tritura con cloro-
formo-hexano y el sólido se separa por filtración para dar
10 7,74 g (rendimiento: 63 %) de dl-N-terc-butoxicarbonil-p-hi-
droximetilfenilglicina, p.f. 139-141,5° (desc.).

Análisis para $C_{14}H_{19}NO_5$:

-Calculado : C, 59,78; H, 6,81; N, 4,98

Encontrado: C, 59,67; H, 6,76; N, 4,69

15 Se mezclan 7,560 g (0,0269 moles) de dl-N-terc-butoxi-
carbonil-p-hidroximetilfenilglicina y 10,199 g (0,069 moles)
de quinina y se disuelven en 110 ml de etanol a ebullición.
La solución se deja enfriar a la temperatura ambiente y cris-
talizar durante la noche. Se filtra la sal y la cristaliza-
ción se repite tres veces.

20 Después de tres recrystalizaciones, la sal (17,76 g,
p.f. 198-201° (desc.), $[\alpha]_D^{25} -149,8$, c = 1, CH₃O) da la sal
resuelta (4,6 g, p.f. 205-206° (desc.), $[\alpha]_D^{25} -163,4$, c = 1,
CH₃OH). Una recrystalización adicional no aumenta la rotación
óptica.

25 La sal de (-)quinina de la (-)-N-terc-butoxicarbonil-
p-hidroximetilfenilglicina se suspende en 75 ml de agua y
175 ml de éter en un baño de hielo y se añade ácido clorhí-
drico 3N hasta pH 2,5. Se separa la capa etérea y la capa
acuosa se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez. Las
30 capas etéreas combinadas se lavan con 100 ml de cloruro sódico

1 saturado, se secan y se separa el éter a presión reducida. El
residuo se tritura con cloroformo-hexano y se filtra para dar
2,68 g (recuperación: 98 %) de D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-
p-hidroximetilfenilglicina, p.f. 111-113,5° (desc.), $[\alpha]_D^{25} =$
5 -136,5 (c = 1, CH₃OH).

El uso de un grupo bloqueante "en-amino" con una ca-
dena lateral 7 posible conteniendo un grupo amino libre antes
de la acilación de un núcleo como el II de esta invención, es
muy conocido, por ejemplo gracias a las patentes estadouni-
10 denses 3.223.141, 3.813.390, 3.813.391 y 3.823.141 y la pa-
tente belga 773.773. Por comodidad, damos a continuación algu-
nos ejemplos específicos.

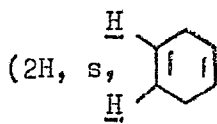
15 2-[N-(1-Carbetoxipropen-2-il)aminometil]-1,4-ciclohexadienil-
acetato sódico (4)

A una solución agitada de 460 mg (0,02 moles) de so-
dio metálico en 100 ml de etanol absoluto se añaden 3,34 g
(0,02 moles) de ácido 2-aminometil-1,4-ciclohexadienilacético
y 3,1 g (0,024 moles) de acetoacetato de etilo y la mezcla se
20 calienta a reflujo durante 4 horas con agitación. Se filtra
la mezcla de reacción en caliente y el filtrado se deja en-
friar durante la noche para dar 2,0 g de agujas incoloras 4
que funden a 264°C. Se obtienen 3,3 g adicionales de producto
por concentración de las aguas madres. El rendimiento total
es de 5,3 g (88 %).

25 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3300, 1635, 1600, 1570, 1300, 1275,
1170, 1090 cm⁻¹.

RMN: $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$ 1,23 (3H, t, 7Hz, CH₂CH₃), 1,96 y 2,25
ppm (3H, s, C=C-CH₃, cis y trans), 2,70 (4H, s,
30 H₂C[—]), 3,04 (2H, s, CH₂CO), 3,66 y 3,95 (2H,

s, CH₂-N, cis y trans), 4,07 (2H, q, 7Hz, CH₂CH₃),
4,45 y 4,56 (1H, s, =^H, cis y trans), 5,76



Análisis para C₁₅H₂₀NO₄Na:

Calculado : C, 59,79; H, 6,69; N, 4,64

Encontrado: C, 59,69; H, 6,76; N, 4,75

D-N-(2-metoxicarbonil-1-metilvinil)-α-amino-α-(3'-metil-4'-hidroxifenil)acetato sódico

A una solución agitada de 3,02 g (0,078 moles) de NaOH en 320 ml de metanol se añaden 0,08 moles de D-(-)-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina y la mezcla resultante se calienta a reflujo mientras se añade, a lo largo de un periodo de 30 minutos, una solución de 9,6 ml (0,088 moles) de acetoacetato de metilo en 80 ml de metanol. Después de 30 minutos más de reflujo, el metanol se separa por destilación mientras se añade tolueno a la misma velocidad con objeto de mantener aproximadamente el mismo volumen interno. Cuando la temperatura interna llega a 100°C, la suspensión se enfría en agua de hielo durante 4 horas, se filtra, se lava bien con tolueno, se seca al aire y se seca a vacío sobre P₂O₅ hasta peso constante para dar D-N-(2-metoxi-carbonil-1-metilvinil)-α-amino-α-(3'-metil-4'-hidroxifenil)acetato sódico sólido.

D-N-(2-Metoxicarbonil-1-metilvinil)-α-amino-α-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)acetato sódico

A una solución agitada de 3,02 g (0,078 moles) de NaOH en 320 ml de metanol se añaden 0,08 moles de D-(-)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicina y la mezcla resultante

1 se calienta a reflujo mientras se añade, durante un periodo
de 30 minutos, una solución de 9,6 ml (0,088 moles) de aceto-
acetato de metilo en 80 ml de metanol. Después de 30 minutos
5 más de reflujo, el metanol se separa por destilación mientras
se añade tolueno a la misma velocidad con objeto de mantener
aproximadamente el mismo volumen interno. Cuando la tempera-
tura interna llega a 100°C, la suspensión se enfría en agua
de hielo durante 4 horas, se filtra, se lava bien con tolueno,
se seca al aire y se seca a vacío sobre P₂O₅ hasta peso cons-
10 tante para dar D-N-(2-metoxi-carbonil-1-metilvinil)-α-amino-
α-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)acetato sódico sólido.

El uso similar de un protón como grupo protector, co-
mo en el caso del hidrocioruro del cloruro de ácido, es igual-
mente muy conocido y puede ser ilustrado como sigue:

15 Hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-(3'-metoxi-4'-hi-
droxifenil)glicilo

Este producto se prepara en estado de gran pureza y
muy eficientemente mediante el siguiente procedimiento:

20 Se suspenden alrededor de 0,06 moles de D-(-)-2-(3'-
metoxi-4'-hidroxifenil)glicina en 100 ml de dioxano. Se agita
la suspensión y se hace pasar COCl₂ (fosgeno) mientras la
temperatura de la misma se mantiene a 50-58°C. El COCl₂ se
pasa durante un periodo total de 3,5 horas. Se obtiene una
solución amarilla. La solución se purga con nitrógeno para
25 expulsar el exceso de COCl₂. Se hace burbujear HCl gaseoso
a través de la solución durante 2,5 horas. Se agita la solu-
ción y una pequeña cantidad se diluye con algo de éter para
obtener algunos cristales que se agregan a la mezcla como
siembra. La solución se agita a 20-25°C durante 16 horas. La
30 suspensión resultante de hidrocioruro de cloruro de D-(-)-2-

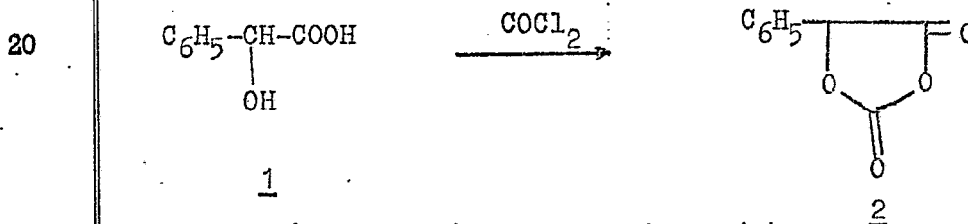
1 (3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicilo cristalino se filtra para recoger el producto. La torta del filtro se lava con dióxano y cloruro de metileno y después se seca en un desecador de vacío sobre P_2O_5 para dar alrededor de 7 g de hidrocloreuro de cloruro de D-(-)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicilo.

5 Preparación de hidrocloreuro de cloruro de D-(-)-2-(amino-2-(4-acetoxifenil)acetilo

10 Se enfrían a $-5^{\circ}C$, con agitación, 83,6 g (0,40 moles) de ácido D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxifenil)acético y 1,25 litros de cloruro de metileno anhidro. Después se añaden lentamente 152 g de pentacloruro de fósforo seguido de 4 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 4 horas a $0^{\circ}C$. Se recoge el sólido, se lava con cloruro de metileno anhidro y se seca a vacío a la temperatura ambiente. Rendimiento: 15 61 g (57,5 %).

Análisis: Cloro total = 27,2 % (Teórico: 26,9 %).

Preparación de carboxianhídrido de ácido D-mandélico



Carboxianhídrido de ácido D-mandélico (2)

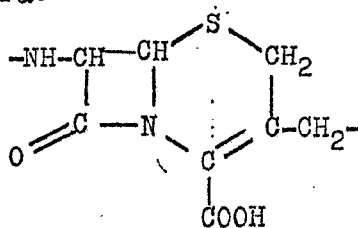
25 Se hace burbujear fosgeno a través de una solución de 2,0 g (0,013 moles) de ácido D-(-)-mandélico (1) en tetrahidrofurano seco, durante 30 minutos. La solución se deja en reposo durante la noche y después se calienta a reflujo durante 10 minutos. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtiene un residuo oleoso que se solidifica por 30 trituración con 20 ml de n-hexano. El producto se recoge por

1 filtración y se seca a vacío sobre KOH. Rendimiento. 2,3 g de
carboxianhídrido de ácido D-mandélico.

IR: ν_{max} 1895, 1875, 1780 cm^{-1} .

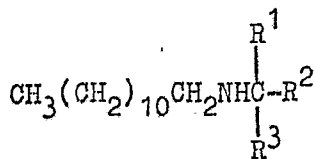
5 Entre los compuestos más activos de esta invención
se encuentran los que están en configuración D en el átomo
de carbono α de la cadena lateral 7, es decir, los preparados
a partir de D-2-fenilglicina o ácido D-mandélico o una D-2-
fenilglicina o ácido D-mandélico monosustituídos, como se
10 ilustra aquí. Además, la configuración en los dos centros asi-
métricos ópticamente activos en el núcleo de β -lactama es la
encontrada en la cefalosporina C producida por fermentación
y en el ácido 7-aminocefalosporánico derivado de aquella.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar, pero
no limitar, la presente invención. Todas las temperaturas se
dan en grados centígrados. El ácido 7-aminocefalosporánico se
representa con la abreviatura 7-ACA; -ACA- representa el ra-
dical de estructura:



25 y así 7-ACA puede ser representado como $\text{H-ACA-O-C(=O)-CH}_3$. La me-
til-isobutil-cetona se representa como MIBK. El "Skellysolve
B" es una fracción de éter de petróleo que hierve a 60-68°C,
constituída esencialmente por n-hexano.

La resina IA-1 es una mezcla de aminas secundarias
donde cada amina secundaria responde a la fórmula:

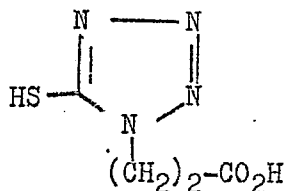


1 donde cada grupo R^1 , R^2 y R^3 es un radical hidrocarbonado ali-
fático monovalente y donde R^1 , R^2 y R^3 contienen en total de
11 a 14 átomos de carbono. Esta mezcla particular de amina se-
cundaria, que algunas veces es denominada en estos ejemplos
5 "Mezcla líquida de aminas nº II" es un líquido ambarino trans-
parente con las siguientes características físicas: viscosidad
a 25°C , 70 cpd; peso específico a 20°C , 0,826; índice de re-
fracción a 25°C , 1,4554; intervalo de destilación a 10 mm,
hasta 170° - 0,5 %, $170-220^{\circ}\text{C}$ - 3 %, $220-230^{\circ}\text{C}$ - 90 % y por
10 encima de 230°C - 6,5 %.

La resina IR-120 es también denominada Amberlite IR-
120 y es una resina cambiadora de catión intensa, que contie-
ne radicales ácido sulfónico. El Amberlite IR-120 es una re-
sina cambiadora de catión comercial, del tipo de ácido poli-
15 estirensulfónico; por lo tanto, es una resina de poliesti-
reno sulfonatado en el núcleo reticulada con divinilbenceno,
obtenida por el procedimiento dado por Kunin, Ion Exchange
Resins, 2ª edición (1958), John Wiley and Sons, Inc. Véanse,
por ejemplo, las págs. 84 y 87 de dicha obra.

20 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Preparación de 1-carboxietiltetrazol-5-tiol



A) Isocianato de 2-carboetoxietilo

Se mezclan 93,6 g de hidrocloreuro del éster etílico
de β -alanina, 123,5 g de trietilamina y 400 ml de cloruro de
metileno y se enfría a -10°C . Se añaden 46,5 g de disulfuro
30 de carbono disueltos en 150 ml de cloroformo a la solución

1 anterior, durante un periodo de 2 horas mientras se mantiene
la temperatura alrededor de -10°C . Una vez completada la
adición, se deja que la temperatura ascienda a 10°C durante
unos 10 minutos. La solución se enfría de nuevo a -10°C y se
5 añaden gota a gota, a lo largo de un periodo de 40 minutos y
agitando, 66,8 g de cloroformiato de etilo en 60 ml de cloro-
formo. Se deja que suba la temperatura hasta la ambiente du-
rante 30 minutos y de nuevo se enfría a 0°C , se añaden otros
61,6 g de trietilamina a 0°C y después la solución se agita
10 a la temperatura ambiente durante 3 horas.

La mezcla se trata con agua y la fase orgánica se re-
coge, se lava dos veces con 250 ml cada vez de HCl 2N, dos
veces con 250 ml cada vez de bicarbonato sódico y después
dos veces con 250 ml de agua cada vez. La fase orgánica se
15 seca sobre sulfato sódico y el disolvente se separa a vacío
para producir 93,7 g de un aceite que resulta ser el producto
deseado. Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

B) 1-Carboxietiltetrazol-5-tiol

20 Se disuelven 29,7 g de azida sódica en 400 ml de agua
y se calienta a 60°C en atmósfera de nitrógeno. A la solución
de azida sódica caliente se añaden 46,9 g de isocianato de
2-carboetoxietilo disueltos en 50 ml de Skellysolve B (esen-
cialmente n-hexano). La solución se agita durante unos 150 mi-
nutos a $70-72^{\circ}\text{C}$ aproximadamente y después se enfría a 30°C en
25 un baño de hielo. Se añade solución de hidróxido sódico al
50 % hasta pH 12. La mezcla se calienta durante 40 minutos a
 70°C y se enfría a 15°C en un baño de hielo. El pH se ajusta
a 2 empleando HCl concentrado y después se extrae cuatro ve-
ces con 150 ml de acetato de etilo cada vez. Los extractos
30 en acetato de etilo se lavan con agua y luego se secan sobre

1 sulfato sódico. Se evapora el disolvente a vacío y el produc-
to se recoge en forma de cristales en cloruro de metileno
para dar 19,5 g del producto del título.

Preparación de 1-carboxialquiltetrazol-5-tiol

5 Sustituyendo en el procedimiento de preparación de
1-carboxietiltetrazol-5-tiol el éster etílico de β-alanina
allí utilizado por una cantidad equimolecular de un éster
de aminoácido apropiadamente sustituido de 4 a 10 átomos
de carbono, se obtiene el correspondiente 1-carboxi(alquil
10 C₁-C₉)tetrazol-5-tiol, v.g.:

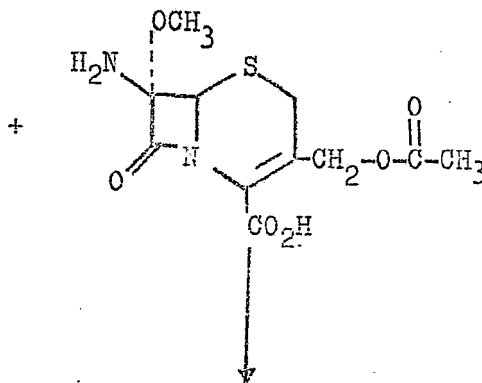
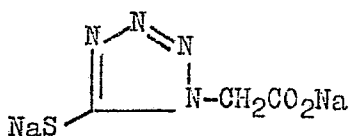
- 1-carboxipropiltetrazol-5-tiol,
- 1-carboxibutiltetrazol-5-tiol,
- 1-carboxipentiltetrazol-5-tiol,
- 1-carboxihexiltetrazol-5-tiol,
- 15 1-carboxiheptiltetrazol-5-tiol,
- 1-carboxioctiltetrazol-5-tiol y
- 1-carboxinoniltetrazol-5-tiol.

Preparación de ácido 7-amino-7-metoxi-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

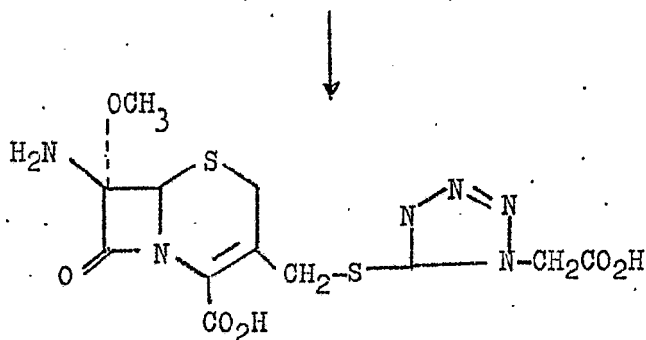
20 En general, se sigue el procedimiento descrito en la
patente estadounidense 3.875.146 para la preparación de áci-
do 7-metoxi-7-aminocefalosporánico para producir el material
de partida para el compuesto del título.

Método I

25



30



10

1. En un matraz de tres bocas provisto de agitador, un regulador de temperatura, termómetro y un tubo de entrada de nitrógeno, se introducen 18 g (0,066 moles) de ácido 7-amino-7-metoxicefalosporánico y 300 ml de solución reguladora de fosfato 0,1M a pH 6,4 (20,7 g de fosfato sódico monobásico.1H₂O + 8,5 g de fosfato sódico dibásico, anhidro y agua suficiente para 2 litros).

15

2. Agitando la mezcla descrita en la etapa 1, se añaden 1,5 g de bisulfito sódico y 16 g (0,078 moles) de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol disódico.

3. Agitando continuamente, se hace pasar nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos.

20

4. Manteniendo la agitación y la entrada de nitrógeno, se calienta la suspensión durante un periodo de 20 minutos a 56°C. Durante este intervalo de tiempo, se añaden poco a poco 6,5 g de bicarbonato sódico.

25

5. Continuando la agitación y el paso de nitrógeno, se mantiene la temperatura de la solución a 56°C durante 4 horas. El pH debe permanecer entre 6,2 y 6,6.

6. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo a 5°C.

30

7. Se añaden a la mezcla 50 ml de una solución 1:1 de ácido fosfórico/agua o HCl concentrado hasta un pH de 2,0-3,0.

1 8. Se recoge el producto por filtración y la torta del filtro se lava con 20 ml de agua fría seguidos de 200 ml de metanol frío.

5 9. Se seca al aire el sólido hasta peso constante. El color de este producto puede variar entre amarillo y marrón oscuro.

10 10. Se pasa el producto por un tamiz de acero inoxidable de 200 mallas.

10 11. Se suspenden 10 g del polvo de 200 mallas en 200 ml de n-propanol con rápida agitación.

12. Se añaden 2,0 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agita fuertemente durante media hora a la temperatura ambiente.

15 13. Se filtra la suspensión y el sólido marrón se lava con 20 ml de n-propanol y las aguas de lavado se agregan al filtrado (se conserva la torta del filtro para la posible recuperación de producto adicional).

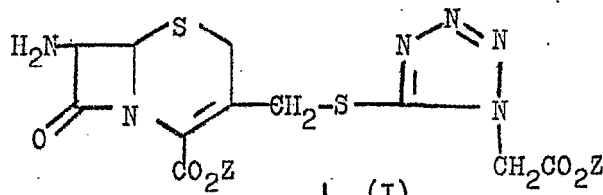
20 14. Se añaden 1,5 g de carbón activo ("Darco G-60") al filtrado n-propanólico de la etapa 13. Se suspende durante media hora, se separa el carbón por filtración, se lava el carbón con 20 ml de n-propanol y las aguas de lavado se agregan al filtrado.

25 15. Agitando rápidamente, se añade trietilamina al filtrado n-propanólico hasta un pH aparente de 3,0. Se forman cristales que se suspenden durante 10 minutos.

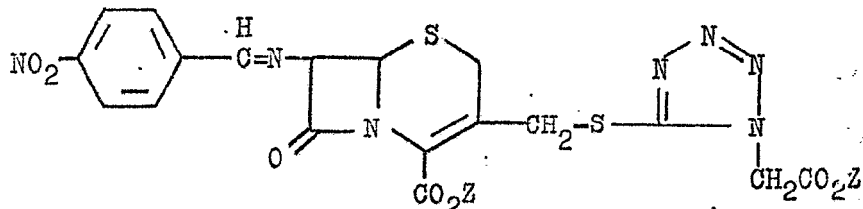
30 16. Se recogen los cristales blancos por filtración y se lavan con 30 ml de n-propanol y 50 ml de metanol y se secan a vacío a 40°C durante 24 horas.

1 Método II

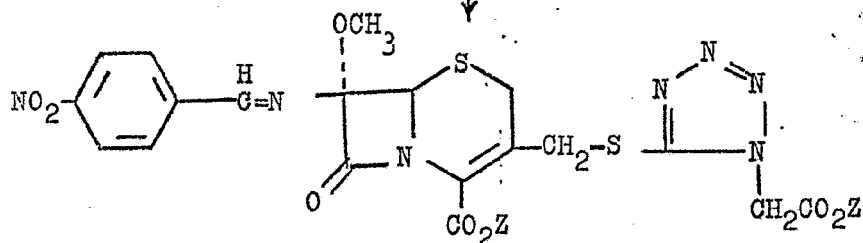
5



10

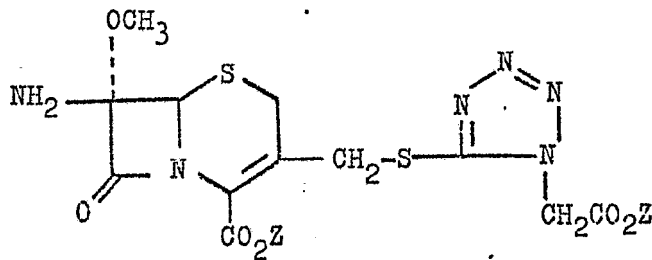


15



20

25



30

1 donde Z es el éster benzohidrílico.

5 A) Se disuelve ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en dioxano, en pre-
sencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico.
Se añade metanol y las soluciones se llevan a sequedad a vacío
varias veces, después de lo cual se agrega dioxano anhidro
adicional. Se añade difenildiazometano en una proporción de
2 moles de diazometano por mol de cefalosporina. Se separan
los disolventes a vacío para producir éster de dibenzohidrilo
10 de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico (I).

15 B) El éster dibenzohidrílico obtenido en la etapa A
supra se disuelve en cloruro de metileno y se añade p-nitro-
benzaldehído en una relación molar de aldehído a cefalospo-
rina de 1:1 aproximadamente. Se agrega una pequeña cantidad
de sulfato magnésico anhidro y la mezcla se agita durante me-
dia hora a la temperatura ambiente para producir el éster di-
benzohidrílico del ácido 7-(p-nitrobencilidenamino)-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (II).

20 C) El compuesto II obtenido en la etapa B se disuel-
ve en tetrahidrofurano seco y la solución se enfría a -78°C
bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade a -78°C una cantidad
de fenil-litio equivalente en moles a la cantidad de cefalos-
porina. Se deja que la temperatura ascienda a -50°C y se aña-
25 de una cantidad de metosulfato de o-metil-dimetil-sulfoxonio
 $[(\text{CH}_3)_2\text{S}^{\oplus}\text{OCH}_3\text{O}^{\ominus}\text{SO}_2\text{CH}_3]$, recién preparado, en una mezcla
1:1 de dimetilsulfóxido (DMSO)/hexametilfosforamida. La mez-
cla de reacción de metoxilación se agita durante 10 minutos
a -50°C y después se deja calentar a la temperatura ambiente
30 para obtener el producto, éster dibenzohidrílico de ácido 7-

1 metoxi-7-(p-nitrobencilidenamino)-3-(1-carboximetiltetrazol-
5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (III).

5 D) El compuesto III obtenido en la etapa C se hidro-
liza tratándolo con una cantidad equimolecular de hidroclo-
ruro de anilina en metanol, a la temperatura ambiente, du-
rante 1 a 24 horas.

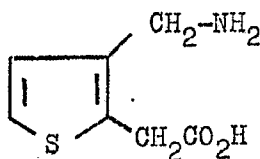
Preparación de ácido 7-amino-7-metoxi-3-(1-carboxialquiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 Empleando en el procedimiento anterior el tiol apro-
piado, v.g.:

- 1-carboxipropil-5-mercaptotetrazol disódico,
- 1-carboxibutil-5-mercaptotetrazol disódico,
- 1-carboxipentil-5-mercaptotetrazol disódico,
- 1-carboxihexil-5-mercaptotetrazol disódico,
- 15 1-carboxiheptil-5-mercaptotetrazol disódico,
- 1-carboxioctil-5-mercaptotetrazol disódico y
- 1-carboxinonil-5-mercaptotetrazol disódico,

se obtiene el correspondiente ácido 7-amino-7-metoxi-3-(1-carboxialquiltetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 Preparación de ácido 3-aminometil-2-tiofen-acético




25 A) Dimetilacetal de tiofen-3-carboxaldehido (2a)

Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de 322 g (1,9 moles) de tiofen-3-carboxaldehido¹⁾, 636 g (6 moles) de trimetoximetano y 6 g de resina IR-120 (H⁺) en 200 ml de metanol. Se separa la resina y el filtrado se evapora a presión reducida para dar un aceite incoloro que se destila a

30

1 presión reducida. Rendimiento: 423 g (94 %), p.e. 90-95°C/
13 mm Hg.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ 3150, 1045, 1025 cm^{-1} .


RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{neto}}$ 3,21 (6H, s, OCH₃), 5,43 (1H, s, OH )
5 7,0-7,4 (3H, m, H de tiofeno).

1) S. Gronowitz, Arkev. kemi., 8, 411 (1955).

B) Dimetilacetal de 2-formiltiofen-3-carboxaldehido (3a)

10 A una solución agitada de 423 g (2,68 moles) de 2a
en 1 litro de éter anhidro se añade gota a gota a lo largo
de una hora una solución recién preparada de 27 moles de
n-butil-litio en éter, manteniendo un suave reflujo bajo ni-
trógeno seco. Prosiguiendo el reflujo durante media hora, se
añade gota a gota a la mezcla, a lo largo de un periodo de
15 0,75 horas y agitando fuertemente, una solución de 432 g
(6 moles) de dimetilformamida en 0,8 litros de éter anhidro.
Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante la
noche, se vierte sobre 1 kg de hielo machacado, con agitación,
y se deja calentar a la temperatura ambiente. Se separa la ca-
pa orgánica y la capa acuosa se satura con NaCl y se extrae
20 bien con éter (2 x 200 ml). Se combinan los extractos eté-
reos, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran. El
residuo se destila a presión reducida y el aceite amarillo
pálido se recoge a 100-125°C/0,7 mm Hg. Rendimiento: 277 g
(56 %).

25 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ 3110, 1660, 1100 cm^{-1}

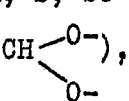
RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{neto}}$: 3,40 (6H, s, OCH₃), 5,86 (1H, s, CH )
7,27 (1H, d, J = 6Hz; H₃ de tiofeno), 7,81 (1H,
d-d, J = 6Hz, H₂ de tiofeno), 10,34 (1H, d,
J = 1,5Hz, -CHO).

30

C) 1-Metilsulfinil-1-metiltio-2-(3-carboxaldehido)-etileno(4b)

1 La preparación de 4b se lleva a cabo de acuerdo con
un procedimiento similar al descrito por K. Ogura y colabora-
dores⁴⁾. A una solución de 2,5 g (20 milimoles) de metil-me-
tiltiometil-sulfóxido²⁾ se añaden 2 ml de Triton B al 40 %
5 en metanol en 5 ml de tetrahidrofurano para obtener etilen-
acetal³⁾ de 2-formil-3-tiofencarboxaldehido (3b). La mezcla
se calienta a reflujo durante una hora aproximadamente y se
concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en 150 ml
de benceno y se extrae tres veces con 20 ml de agua cada vez.
10 La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora
a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en 150
ml de benceno y se extrae tres veces con 20 ml de agua cada
vez. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se
evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se cro-
matografía en una columna de gel de sílice (80 g) eluyendo
15 con 500 ml de benceno y 100 ml de cloroformo, sucesivamente.
Del eluato en cloroformo se aislan 4,9 g (85 %) del producto
4b en forma de aceite amarillo pálido.

IR : $\sqrt{\text{liq}}_{\text{max}}$ 3110, 1600 cm^{-1}

20 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 2,42 (3H, s, S-CH₃), 2,78 (3H, s, SO-CH₃),
4,15 (4H, m, CH₂CH₂-), 6,12 (1H, s, CH )

7,34 (1H, d, J = 4,5 Hz, H β - de tiofeno), 7,40
(1H, d, J = 4,5 Hz, H α de tiofeno), 8,28 (1H,
s, -CH=).

25 La semicarbazona de 4 se prepara en la forma habitual

2) K. Ogura, y colaboradores, Bull.Chem.Soc.(Japón), 45, 2203
(1972)

3) D.W. McDowell y colaboradores, J.Org.Chem. 31, 3592 (1966)

30 4) K. Ogura y colaboradores, Tetrahedron Letters, 1383 (1972)

1 y se cristaliza en etanol-dimetilformamida, p.f. 212-213°C.

Análisis para $C_{10}H_{13}N_3O_2S_2$:

Calculado : C, 39,58; H, 4,32; N, 13,85; S, 31,70

Encontrado: C, 39,46; H, 4,24; N, 14,05; S, 31,63

5 D) 1-Metilsulfinil-1-metiltio-2-(3-carboxaldehido-dimetilacetil-2-tienil)etileno (4a)

10 El compuesto 4a se prepara por un procedimiento similar al del 4b. Se añaden 50 ml de Triton B al 40 % en metanol a una solución de 72 g (0,58 moles) de metil-metiltiometil-sulfóxido y 108 g (0,58 moles) de 3a en 300 ml de THF y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Separando mediante cromatografía en columna de gel de sílice (400 g) y eluyendo con 5 litros de cloroformo, se obtienen 130,5 g (78 %) de 4a en forma de aceite amarillo pálido.

15 IR : $\sqrt{\text{liq}}_{\text{max}}$ 3100, 1580, 1100, 1050 cm^{-1}

RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CCl}_4}$ 2,42 (3H, s, S-CH₃), 2,70 (3H, s, SO-CH₃), 3,34 (6H, s, OCH₃), 5,56 (1H, s,

20 $\text{CH} \begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{O} \end{matrix}$), 7,20 (1H, d, J = 6 Hz, H β de tiofeno),

7,40 (1H, d, J = 6 Hz, H α de tiofeno), 8,12 (1H, s, -CH=).

E) 3-Formil-2-tienilacetato de etilo⁴⁾ (5)

25 Se absorben 33 g de cloruro de hidrógeno seco en 500 ml de etanol anhidro. A esta solución se añaden 130 g (0,45 moles) de 4a y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y se evapora a presión reducida. El residuo se extrae dos veces con 100 ml de benceno y los extractos bencénicos se combinan, se lavan

30 4) K. Ogura y colaboradores, Tetrahedron Letters, 1383 (1972)

1 con 50 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a sequedad. El residuo oleoso se cromatografía en una
5 columna de 400 g de gel de sílice, eluyendo con 5 litros de cloroformo. Se combinan las fracciones que contienen el producto deseado y se concentran. Se destilan 60 g de aceite residual a presión reducida para dar 23 g (23 %) de 5, que hierve a 120-126°C/1 mm Hg.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ 3110, 1730, 1670 cm^{-1}

10 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,30 (3H, t, J = 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,25 (2H, q, J = 6 Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,26 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 7,25 (1H, d, J = 5 Hz, H β de tiofeno), 7,48 (1H, d, J = 5 Hz, H α de tiofeno), 10,15 (1H, s, CHO).

15 La muestra analítica de 5 se obtiene en forma de 2,4-dinitrofenilhidrazona que se cristaliza en cloroformo, p.f. 178-179°C.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 1720, 1610, 1570 cm^{-1}

Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$:

20 Calculado : C, 47,62; H, 3,73; N, 14,81; S, 8,47

Encontrado: C, 47,33; H, 3,47; N, 14,77; S, 8,68

25 Siguiendo un procedimiento similar, se tratan 2,2 g (7,6 milimoles) del etilenacetal 4b con 1,1 g de cloruro de hidrógeno seco en 800 ml de etanol anhidro, para dar 5 que se purifica por cromatografía en columna sobre 30 g de gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtienen 663 mg (44 %) de 5 en forma de aceite amarillo pálido.

F) Oxima de 3-formil-2-tienilacetato de etilo (6)

30 Se añaden 1,7 g (16 milimoles) de carbonato sódico a una solución de 3,14 g (16 milimoles) del aldehído 5 y 2,2 g

1 (32 milimoles) de hidrocloreuro de hidroxilamina en 40 ml de
etanol acuoso al 50 %, a 5°C, con agitación. La mezcla de
reacción se calienta a la temperatura ambiente. Al cabo de
2,5 horas, la mezcla de reacción se concentra a presión re-
ducida. El residuo se extrae tres veces con 50 ml de benceno
5 cada vez. Los extractos bencénicos se lavan con 10 ml de agua,
se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión redu-
cida. Separando por cromatografía en columna de gel de síli-
ce (60 g) se obtienen 2,7 g (80 %) del aceite incoloro 6.

10

IR : $\sqrt{\text{liq}}_{\text{max}}$ 3400, 1730, 1620 cm^{-1}

RMN: δ Aceton- d_6 ppm 1,23 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
4,01 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 4,14 (2H, q, $J = 7,5$ Hz,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,31 (2H, s, H de tiofeno), 8,26
(1H, s, $-\text{CH-N}$), 10,15 (1H, s, NOH, desapare-
ce por adición de D_2O).

15

G) δ -Lactama de ácido 3-aminometil-2-tienilacético (7)

Método A: Reducción catalítica.

20

Se hidrogena durante la noche, bajo la presión atmos-
férica y a la temperatura ambiente, una mezcla de 2,65 g
(12,4 milimoles) de la oxima 6; paladio al 10 % en carbón y
1,4 g (37,2 milimoles) de cloruro de hidrógeno seco en 68 ml
de etanol anhidro. El catalizador se cambia dos veces y la
reacción se efectúa durante un periodo de 3 días. Se separa
el catalizador y el filtrado se concentra a presión reducida.
25 Al residuo se añaden 10 ml de agua y la mezcla se lava dos
veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. La capa acuosa
se ajusta a pH 9 con carbonato sódico, se satura con cloruro
sódico y se extrae tres veces con 20 ml de acetato de etilo
cada vez. Los extractos en acetato de etilo se secan sobre
30 sulfato magnésico, se tratan con carbón activo y se evaporan

1 a presión reducida. Por recristalización en acetato de etilo se obtienen 417 mg (22 %) de agujas incoloras 7 que funden a 194-195°C.

IR : $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ 3200, 1650, 1480 cm^{-1}

5 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 3,53 (2H, t, $J = 3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 4,36 (2H, d-t, $J = 3, 1,5$ Hz, que cambia triplete por adición de D_2O , $J = 3$ Hz, CH_2N), 6,95 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H_β de tiofeno), 7,45 (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H_α de tiofeno), 8,0 (1H, m, desaparece por adición de D_2O , NH).

10 Análisis para $\text{C}_7\text{H}_7\text{NOS}$:

Calculado : C, 54,88; H, 4,61; N, 9,14; S, 20,93

Encontrado: C, 55,04; H, 4,45; N, 9,13; S, 20,50

Método B: Reducción con cinc en polvo.

15 A una solución de 18,3 g (86 milimoles) de la oxima 6 en 200 ml de ácido acético se añaden poco a poco, a lo largo de un periodo de una hora y a 40-50°C, con intensa agitación, 17 g (258 milimoles) de cinc en polvo. La mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambiente
20 y se calienta a 60°C durante 4 horas. Se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. Al aceite residual se añaden 100 ml de agua y la mezcla se lava dos veces con 50 ml de éter cada vez. La solución acuosa se cubre con 100 ml de acetato de etilo y se ajusta a pH 10 con carbonato sódico. El precipitado se separa por filtración. El filtrado se extrae con acetato de etilo. Los extractos en el acetato de etilo se lavan
25 con 10 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a presión reducida. El sólido residual se tritura con benceno. Por cristalización en acetato de etilo se obtienen
30 2,7 g (21 %) de la lactama 7 que es idéntica a la del Método A

1 en sus espectros IR y RMN.

H. Acido 3-aminometil-2-tienilacético (8)

5 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de 2,88 g (18,8 milimoles) de la lactama 7 y 50 ml de 6b-ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Al residuo se añaden 20 ml de agua y la mezcla se trata con carbón activo y se evapora a presión reducida. Por trituración del residuo con tetrahidrofurano se obtiene el hidrocioruro del aminoácido 8 (3,72 g, 95 %), p.f. 171-172°C.

10 IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3000, 1700, 1200

RMN (D_2O) ppm: 4,80 (2H, s, $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 4,27 (2H, s, CH_2-N), 7,26 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, H_β de tiofeno), 7,53 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, H_α de tiofeno).

15 Se disuelven 3,71 g (17,9 milimoles) del hidrocioruro en 10 ml de agua, se cromatografía sobre una columna de IR-120 (H, 30 ml) y se desarrolla sucesivamente con 100 ml de agua y 2 litros de NH_4OH 5N. El eluato en amoniaco se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en acetona acuosa dando 3,0 g (98 %) de 8, p.f. 223-225°C.

20

IR : \checkmark HBr max 3000, 1620, 1520 cm^{-1}

RMN: δ $\text{D}_2\text{O}-\text{Na}_2\text{CO}_3$ 3,20 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OC}$), 4,13 (2H, s, CH_2N), 7,04 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, H_β de tiofeno), 7,30 (1H, d, $J = 6 \text{ Hz}$, H_α de tiofeno).

25

Análisis para $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$:

Calculado : C, 49,10; H, 5,30; N, 8,18; S, 18,73

Encontrado: C, 48,53; H, 5,22; N, 7,98; S, 18,97

I. Acido 3-terc-butoxicarbonilaminometil-2-tienilacético (9)

30

Una mezcla de 3,1 g (18 milimoles) de ácido 3-aminometil-2-tienilacético 8 y 8 g (80 milimoles) de trietilamina en

1 80 ml de acetona acuosa al 50 % se agrega gota a gota sobre
 5,7 g (40 milimoles) de terc-butoxicarbonilazida durante un
 periodo de 20 minutos, a 0°C, con intensa agitación. La mez-
 5 cla de reacción se agita durante la noche a la temperatura
 ambiente y se concentra a presión reducida. El concentrado
 se lava dos veces con 20 ml de éter cada vez, se ajusta a
 pH 2 con HCl concentrado y se extrae dos veces con 50 ml ca-
 da vez de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo
 se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
 10 secan sobre sulfato magnésico, se tratan con carbón activo y
 se evaporan a presión reducida. El residuo se tritura con
 n-hexano y cristaliza en n-hexano y benceno dando 4,5 g (92 %
 de agujas incoloras 9, que funden a 62-63°C.

IR : $\sqrt{\text{nujol}}_{\text{max}} 3350, 1700 \text{ cm}^{-1}$.

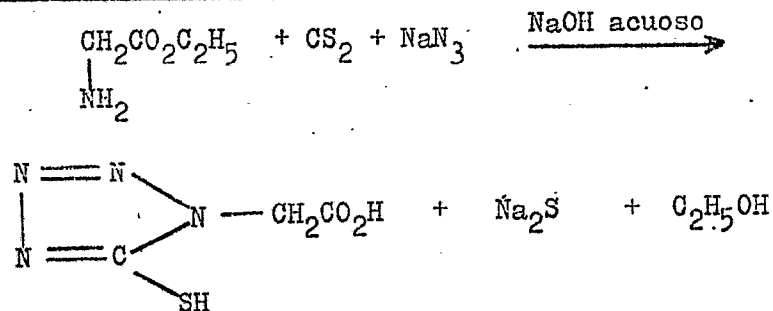
15 RMN: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ 1,43 (9H, s, BOC-H), 3,27 (2H, s, CH₂CO)
 4,16 (2H, d, J = 6 Hz, CH₂-N, singlete cuando
 se añade D₂O), 5,00 (1H, s ancho -NH-, desapa-
 rece por adición de D₂O), 6,30 (1H, s ancho,
 -COOH, desaparece por adición de D₂O), 6,86
 20 (1H, d, J = 6 Hz, H β de tiofeno), 7,06 (1H, d,
 J = 6 Hz, H α de tiofeno).

Análisis para C₁₂H₁₇NO₄S:

Calculado : C, 52,89; H, 6,29; N, 5,14; S, 11,77

Encontrado: C, 53,30; H, 6,39; N, 5,13; S, 11,72

25 J. Síntesis alternativa de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol



30

1 A una mezcla agitada de 13,95 g (0,10 moles) de hidroc
loruro del éster etílico de glicina, 8,0 g (0,20 moles) de
hidróxido sódico y 8,37 g (0,11 moles) de disulfuro de carbo-
5 no se añade una solución de 7,47 g (0,115 moles) de azida só-
dica en 125 ml de agua. La solución se calienta a reflujo du-
rante 6,5 horas y se mantiene durante 16 horas a 25°. La mez-
cla marrón oscura se filtra y el filtrado se acidula hasta
10 pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. La solución se tra-
ta con carbón y el filtrado amarillo se extrae cuatro veces
con 100 ml de acetato de etilo cada vez. El acetato de etilo
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapo-
ra a 40° (15 mm) hasta formar un aceite. El aceite se tritura
con cloruro de metileno y se recoge el producto. La muestra
se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 16 horas a
15 25°. Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

Referencia: Patente alemana 106.645.

K. Preparación de ácido 7 β -(o-N-terc-butoxicarbonilaminometil-
fenilacetamido)-7 α -metoxicefalosporánico

20 1) 7-(o-N-Terc-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)cefa-
losporanato de benzohidrilo

25 Se añaden 16,12 g (74 milimoles) de óxido mercuríco
amarillo a una mezcla de 5,88 g (30 milimoles) de benzofenon-
hidrazona y 8 g de sulfato sódico anhidro en 100 ml de éter
seco. A la mezcla agitada se añaden 1,5 ml de etanol satura-
do de KOH y se continúa agitando durante hora y media a la
temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y el filtrado se
30 agrega a una solución de 10,38 g (20 milimoles) de ácido 7-(o-
N-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)cefalosporánico
en 60 ml de tetrahidrofurano (THF). La mezcla de reacción se
agita durante 3 horas a la temperatura ambiente y se evapora

1 a presión reducida. El residuo se tritura con 200 ml de n-hexa-
no y se recoge por filtración. El producto crudo se disuelve
en 100 ml de benceno caliente y se trata con una pequeña can-
tidad de carbón. El filtrado se diluye con 500 ml de éter y
5 se mantiene en reposo en un refrigerante durante la noche pa-
ra dar el producto del título en forma de sólido cristalino
incolore. Rendimiento: 12,25 g (89 %); p.f. 150-153°C.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3340, 3300, 1785, 1740, 1720, 1680, 1540,
1230, 1170 cm^{-1}

10 UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 263 nm (ϵ 8580)

$[\alpha]_D^{26}$: +5° (c = 1,0, cloroformo).

15 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,45 (9H, s, t-Bu-H), 2,02 (3H, s, OAc),
3,39 (2H, m, 2-H), 3,68 (2H, s, CH₂CO), 4,32
(2H, d, 4 Hz, CH₂N, singlete por adición de D₂O),
4,72 (1H, d, 14 Hz, 3-H), 4,93 (1H, d, 4 Hz,
6-H), 5,05 (1H, d, 14 Hz, 3-H), 5,35 (1H, s
ancho, CH₂NH, desaparece por adición de D₂O),
5,86 (1H, d-d, 4 y 8 Hz, 7-H, doblete con J =
4 Hz por adición de D₂O), 6,95 (1H, s, Ph₂CH),
20 7,2-7,6 (14H, m, H fenílico).

Análisis para C₃₇H₃₉N₃O₈S:

Calculado : C, 64,80; H, 5,73; N, 6,13; S, 4,68

Encontrado: C, 64,70; H, 5,95; N, 6,12; S, 4,82;
64,65; 5,70; 6,00; 4,68.

25 2) 7β-(o-N-Tero-butiricarbonylaminoetilfenilacetamido)-7α-meto-
xicefalosporanato de benzohidrilo

30 Una solución enriada (-65°C) de 3050 mg (4,45 mili-
moles) del compuesto de la etapa 1 en 20 ml de tetrahidrofura-
no seco se vierte de una sola vez sobre una solución de 108 mg
(15,6 milimoles) de litio en una mezcla de 12 ml de metanol

1 y 20 ml de tetrahidrofurano que se ha enfriado a -65°C en
un baño de acetona y hielo seco. Al cabo de un minuto se añaden
5 a la mezcla 529 mg (0,58 ml, 4,9 milimoles) de hipoclorito
de terc-butilo y se agita durante 15 minutos a la misma
temperatura. Se añade a la mezcla 1 ml de ácido acético para
apagar la reacción. La mezcla se vierte en 200 ml de agua
y se extrae cuatro veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo.
10 Los extractos combinados se lavan con agua y se evaporan
a presión reducida. El residuo se disuelve en 20 ml de benceno
caliente y se trata con una pequeña cantidad de carbón. El
filtrado se diluye con 200 ml de éter y se mantiene en un frigorífico
para dar el compuesto del título en forma de producto
cristalino. Rendimiento: 2094 mg (66 %), p.f. $171-173^{\circ}\text{C}$.
Recristalizado en benceno-éter, p.f. $174-175^{\circ}\text{C}$.

15 IR : $\sqrt{\text{KBr}}$ max 3350, 3250, 1785, 1750, 1735, 1680, 1525,
1230, 1170, 1080 cm^{-1}

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 247 nm ($\epsilon 6790$), 267 nm ($\epsilon 7070$).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: $+98^{\circ}$ (c = 0,5, cloroformo).

20 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,43 (9H, s, t-Bu-H), 2,00 (3H, s, OAc),
3,2-3,4 (2H, m, 2-H), 3,49 (3H, s, OMe), 3,72
(2H, s, CH_2DO), 4,34 (2H, d, 6 Hz, singlete por
adición de D_2O , CH_2N), 4,74 (1H, d, 14 Hz, 3-H),
5,04 (1H, s, 6-H), 5,10 (1H, d, 14 Hz 3-H), 6,93
25 (1H, s, CHPh_2), 7,2-7,5 (14H, m, H fenílico).

Análisis para $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$:

Calculado : C, 63,76; H, 5,77; N, 5,87; S, 4,38

Encontrado: C, 63,62, H, 5,83, N, 5,87, S, 4,89,
63,67; 5,65; 5,73; 4,72.

3) Acido 7 β -(o-aminometilfenilacetamido)-7 α -metoxicefalos-
30 poránico

1 Una mezcla de 4,60 g (6,43 milimoles) del producto
de la etapa 2 y 8 ml de ácido trifluoroacético (TFA) se agita
durante 20 minutos a 0-20°C hasta formar una solución vis-
5 cosa que se diluye con 100 ml de éter para precipitar la sal
de ácido trifluoroacético del producto del título que se re-
coge por filtración y se disuelve en 200 ml de acetonitrilo.
La solución se trata con una pequeña cantidad de carbón. Se
añade gota a gota al filtrado, agitando hasta que ya no se
produce más precipitación, una mezcla 1:1 de NH₄OH concen-
10 trado y acetonitrilo. Se recoge el producto del título por
filtración, se lava con 50 ml de acetonitrilo y se seca. Ren-
dimiento: 2,49 g (86 %) p.f. 161-165°C (desc.).

IR : $\sqrt{\text{KBr}}_{\text{max}}$ 3600-2400, 1770, 1740 (hombro), 1665,
1600, 1230, 1135 cm⁻¹

15 UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaHCO}_3}$ 237 nm (ε6300), 265 nm (ε7700).

RMN: $\delta_{\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3}^{\text{ppm}}$ 2,10 (3H, s, OAc), 3,15 (1H, d,
18 Hz, 2-H), 3,53 (3H, s, OCH₃), 3,62 (1H, d,
18 Hz, 2-H), 3,90 (2H, s, CH₂N), 5,12 (1H, s,
20 6-H), 7,45 (4H, s, H fenílico).

Análisis para C₂₀H₂₃N₃O₇S·2H₂O:

Calculado : C, 49,48; H, 5,61; N, 8,65; S, 6,60

Encontrado: C, 49,64, H, 4,93, N, 8,86, S, 6,57
49,38; 4,86; 8,92;

25 4) Acido 7β-(o-N-terc-butoxicarbonilaminometilfenilaceta-
mido)-7α-metoxicefalosporánico

Se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente
una mezcla de 800 mg (1,8 milimoles) del producto de la
etapa 3, 864 mg (3,7 milimoles) de 3,6-dimetilpirimidin-2-
il-tiocarbonato de terc-butilo y 273 mg (0,38 ml, 2,7 mili-
30 moles) de trietilamina en 12 ml de tetrahidrofurano acuoso

1 al 50 %. La mezcla se diluye con 100 ml de acetato de etilo
 y se lava varias veces con 10 ml cada vez de HCl 6N hasta
 que desaparece el color amarillo de la capa acuosa. La capa
 orgánica se lava con agua y se seca. Por evaporación del di-
 5 solvente a presión reducida se obtiene el producto del título
 que se recoge por filtración, se lava con n-hexano y se seca.
 Rendimiento: 568 mg (57 %), p.f. 102-106°C (desc.).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3300, 1780, 1720, 1700, 1515, 1230, 1165 cm^{-1}

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 244 nm (ϵ 6630), 266 nm (ϵ 7150).

10

RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,48 (9H, s, t-Bu-H), 2,08 (3H, s,
 COCH₃), 3,3-3,4 (2H, m, 2-H), 3,48 (3H, s,
 OCH₃), 3,78 (2H, s, CH₂CO₂), 4,30 (2H, d, 6 Hz,
 singlete por adición de D₂O), 4,82 (1H, d, 15 Hz
 3-H), 5,08 (1H, s, 6-H), 5,12 (1H, d, 15 Hz,
 3-H), 7,26 (4H, s, H fenílico), 8,20 (1H, s
 ancho que desaparece por adición de D₂O, NH o
 COOH), 8,85 (1H, s ancho que desaparece por adi-
 ción de D₂O).

15

Análisis para C₂₅H₃₁N₃O₅S:

20

Calculado : C, 54,63; H, 5,69; N, 7,65; S, 5,84

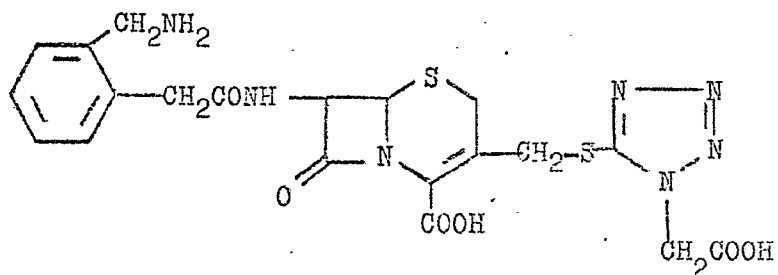
Encontrado: C, 54,33; H, 5,73; N, 7,44; S, 6,01,
 54,42; 5,59; 7,39; 5,97.

EJEMPLO 1

25

Acido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
 zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

30



1 1. En un matraz de tres bocas que contiene 100 ml de
agua desionizada y provisto de agitador y termómetro, se in-
troducen 7,6 g (0,021 moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboxi-
metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 3,4 g
5 (0,034 moles) de N-metilmorfolina. Se enfría a 0°C y la so-
lución se mantiene a 0°C utilizando un baño de hielo y agi-
tando.

10 2. En un matraz distinto provisto de agitador se in-
troducen 9,6 g (0,03 moles) de 2-(1-metoxicarbonil-1-propen-
2-il-aminometil)fenilacetato sódico y 184 ml de tetrahidro-
furano. La suspensión se enfría con agitación a unos 30°C,
utilizando un baño de acetona y hielo seco. Manteniendo la
agitación y la temperatura a -30°C, se añaden 20 gotas de
15 dimetilbencilamina y 4,4 g (0,03 moles) de cloroforniato de
isobutilo. La mezcla resultante se agita durante 5 minutos.

3. Se añade toda la mezcla de la etapa 2 a la solu-
ción agitada de la etapa 1, de una sola vez. La solución re-
sultante se mantiene a 3°C con agitación durante una hora.

20 4. Se evapora el tetrahidrofurano de la mezcla de
reacción a 30°C empleando vacío (15 mm).

5. Se ajusta el pH de la solución acuosa residual a
4,0 utilizando ácido clorhídrico concentrado.

25 6. Se añaden a la solución 2,5 g de carbón activo
("Darco G-60") y se mezcla durante 20 minutos. El carbón se
separa por filtración.

30 7. Se cubre el filtrado con 120 ml de acetato de eti-
lo y, con agitación, se reduce el pH a 3,8 empleando ácido
clorhídrico concentrado. Puede separarse algo de sólido de
color tostado claro que se elimina por filtración. (Conser-
varlo para posterior tratamiento y recuperación).

1 8. Utilizando un baño de hielo, se enfría el filtra-
do a 5°C y, con agitación, se reduce el pH a 2,5-2,8 emplean-
do ácido clorhídrico concentrado. La temperatura se mantiene
a 5°C y se continúa agitando durante una hora.

5 9. Se recoge el producto por filtración, se lava la
torta del filtro con 5 ml de agua desionizada fría y después
con 5 ml de metanol frío.

10 10. El ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico sólido
se seca al aire hasta peso constante. (En una operación
típica se obtienen 4,1 g de producto).

11. El producto obtenido en la etapa 10 se pasa por
un tamiz de acero inoxidable de 200 mallas.

15 12. Se suspenden 10 g de este producto de 200 mallas
en 100 ml de cloroformo. Se añaden 5 ml de trietilamina y
la mezcla se calienta a 50°C con rápida agitación. Se suspen-
de la mezcla a 50°C durante 5 minutos.

20 13. Se filtra la mezcla en caliente (7-ACA, ácido 7-
amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-
carboxílico, los pigmentos y otras impurezas son solubles en
la solución caliente de cloroformo-trietilamina). La torta
del filtro se lava con 25 ml de cloroformo y se seca al aire
durante 2 horas. Rendimiento: 1-8 g de ácido 7-(2-aminometil-
fenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
25 cefem-4-carboxílico.

14. El producto obtenido en la etapa 13 se pasa por
un tamiz de 200 mallas.

30 15. Se suspenden 10 g de este producto de 200 mallas
en 75 ml de ácido clorhídrico 0,1N, durante 10-15 minutos.
Se filtra la mezcla y la torta del filtro se lava con 25 ml

1 de agua y 50 ml de metanol y se seca al aire a la temperatura ambiente durante 2-3 horas. Se obtiene un rendimiento hasta de 10 g.

5 16. En 65 ml de metanol se suspenden 10 g del ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico obtenido en la etapa 15.

a) Se añaden 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se obtiene una solución o casi una solución que se agita durante 5 minutos.

10 b) Se añaden rápidamente, con intensa agitación, 130 ml de agua a la solución a) anterior. Se obtiene un precipitado instantáneo (que contiene la mayor parte del color). Se requiere un pH de 1,3 a 1,6.

15 c) La mezcla se suspende durante un minuto y se filtra rápidamente. (Se conserva el sólido para posterior tratamiento y recuperación).

d) El filtrado se siembra y se agita moderadamente. La cristalización se inicia alrededor de 15-30 minutos después.

20 e) La mezcla se agita a la temperatura ambiente o a 4°C durante 2 horas después de iniciarse la cristalización.

25 f) Los cristales se separan por filtración, se lavan con 25 ml de una mezcla de 65 % de agua y 35 % de metanol (volumen/volumen) y después con 50 ml de metanol y se secan a vacío a 50°C durante 24 horas. Rendimiento: hasta 9 g de ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico blanco purificado.

30 17. Los siguientes procedimientos constituyen dos alternativas para la cristalización del ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-

1 3-cefem-4-carboxílico.

A) 1. Se suspenden 10 g del producto obtenido en la etapa 15 en 100 ml de metanol.

5 2. Se añaden 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se obtiene una solución o casi una solución.

3. Se añaden 1,5 g de carbón activo ("Darco G-60") y la mezcla se suspende durante media hora.

10 4. Se separa el carbón por filtración y se lava con 20 ml de metanol. Las aguas de lavado metanólicas se agregan al filtrado.

5. Se añaden al filtrado 120 ml de agua (puede producirse una pequeña cantidad de precipitado. Este se separa por filtración y se conserva para posterior tratamiento y recuperación).

15 6. La solución de la etapa 5 se agita rápidamente y se ajusta a pH 2,5-3,0 con hidróxido sódico al 10 %. Se forman cristales.

20 7. La mezcla se suspende durante media hora. Se separan los cristales por filtración, se lavan con 20 ml de una mezcla de metanol-agua al 50 % (volumen/volumen) y después con 30 ml de metanol y se secan a vacío a 50°C durante 24 horas. Rendimiento: Se obtienen hasta 9 g de ácido 7-(2-amino-metilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico purificado.

25

B)

1. Se suspenden 10 g del producto obtenido en la etapa 15 en 75 ml de agua.

30

2. Se añade una solución de hidróxido sódico al 10 % para mantener un pH de 6,8-7,2. Puede obtenerse una solución o una solución parcial.

1

3. Se añaden 1,5 g de carbón activo ("Darco G-60") y la mezcla se suspende durante media hora manteniendo el pH a 6,8-7,2 (se prosigue la adición de hidróxido sódico 0,1 a 1N).

5

4. Se separa el carbón por filtración y se lava con 20 ml de agua que después se añade al filtrado.

10

5. La solución a pH 6,8-7,2 de la etapa 4 puede ser cristalizada a pH 2,5-3,0 como se ha descrito en las etapas 6 y 7 de A o a pH 1,2-1,5 (por adición de ácido clorhídrico) como se ha descrito en d, e y f de la etapa 16. En ambos casos, se obtienen hasta 9 g de ácido 7-(2-amino-metilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico cristalino. Este producto se obtiene frecuentemente en forma de monohidrato cristalino. Cuando este compuesto se administra intramuscularmente por inyección a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal a ratones, se obtiene un nivel en sangre de 19,7 mg/ml al cabo de 15 minutos.

15

20

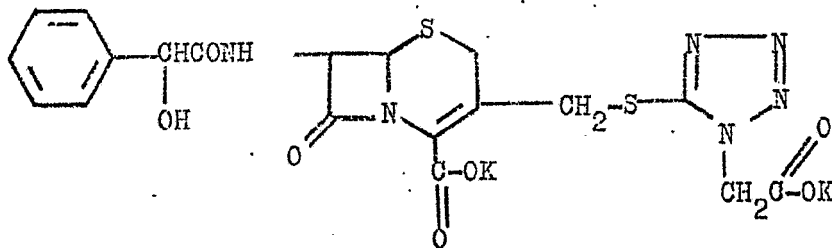
La dosis protectora en el 50 % de los animales enfermos del compuesto del título, en ratones, contra una dosis intramuscular letal de E. coli A15119, K. pneumoniae A9977 y E. cloacae A21020 es de 0,39-0,42, 1,5-25 y 1-3,2 mg/kg, respectivamente.

EJEMPLO 2

25

7-(D- α -Hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico

30



1 A) Acido 7-(D- α -formiloxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
5 trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

A una suspensión de 500 mg (0,0134 moles) de ácido
7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-
10 carboxílico en 10 ml de agua a 0° se añaden con agitación
200 mg de bicarbonato sódico. Tan pronto como la disolución
es completa, se añaden de una sola vez 340 mg (0,0172 moles)
de cloruro de D-(-)-2-formiloxi-2-fenilacetilo en 10 ml de
acetona. Tan pronto como se forma un precipitado se añade bi-
15 carbonato sódico sólido y la solución se agita a pH 8 duran-
te una hora. Se evapora la acetona a 15 mm y 30° y la solu-
ción se cubre con 20 ml de acetato de etilo y se acidula con
ácido fosfórico 1:1. Después de extraer con acetato de etilo,
se filtra la mezcla y la capa orgánica se separa y evapora
20 para producir lo que se identifica como ácido 7-(D- α -formil-
oxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxílico prácticamente puro.

20 B. 7-(D- α -hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
25 il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico

El sólido aislado en la etapa A se disuelve en 5 ml
de metanol y 5 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La
solución se trata con carbón y se calienta durante 3 minutos
en un baño de vapor. Se filtra la mezcla y se diluye con 15 ml
de agua. La goma sólida se tritura con agua fría y finalmente
25 con éter anhidro. El sólido se disuelve en 5 ml de acetona y
se trata con 50 mg de 2-etilhexanoato potásico. Se recogen
90 mg de 7-(D- α -hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico en for-
30 ma de sólido blanco, p.f. 175° (lenta descomposición).

1

Análisis para $C_{19}H_{16}K_2N_6O_7S_2$:

Calculado : C, 39,19; H, 2,77; N, 14,42

Encontrado: C, 39,87; H, 3,50; N, 12,58.

5

Cuando este compuesto se administra intramuscularmente por inyección a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en ratones, se obtiene un nivel en sangre de 21,4 mg/ml al cabo de 15 minutos.

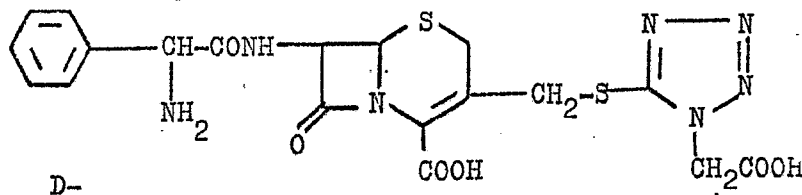
10

La dosis protectora del compuesto del título en el 50 % de los animales atacados, en ratones, contra una dosis intramuscular letal de E. coli A15119 es de 0,8 mg/kg.

EJEMPLO 3.

Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15



20

Una solución de 0,55 g (0,0022 moles) de ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético y 0,22 g (0,0022 moles) de trietilamina (TEA) en 17 ml de tetrahidrofurano (THF) a 0° se agita fuertemente con 0,300 g (0,0022 moles) de cloroforniato de isobutilo. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0° y se añade una solución de 0,0022 moles de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 0,445 g (0,0044 moles) de TEA en 6,8 ml de THF al 50 %. La solución resultante se agita durante 2 horas a 25° y después se evapora el tetrahidrofurano a 40° y 15 mm hasta formar un aceite. El aceite se lava dos veces con 50 ml

30

1 de éter cada vez, se diluye al doble con agua y se acidula
hasta pH 3,0 con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se agi-
ta durante una hora en un baño de hielo y el producto se ex-
trae en 75 ml de acetato de etilo. El extracto se lava dos
5 veces con 20 ml de agua cada vez y dos veces con 50 ml cada
vez de solución saturada de cloruro sódico. El acetato de eti-
lo se evapora a 35° y 15 mm hasta formar un aceite y se tritu-
ra con Skellysolve B para dar 480 mg (35,3 %) de ácido 7-(D-
10 α-terc-butoxicarboxamidofenilacetamido)-3-(1-carboximetilte-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Esta muestra se
agrega a 1 ml de ácido trifluoracético y la solución se agi-
ta durante una hora a 0° y después se diluye con 50 ml de
éter. Se recoge la sal, se disuelve en 10 ml de agua y se
ajusta a pH 4,0 con hidróxido amónico diluido (NH₄OH). Se re-
15 coge el producto, se lava con agua y acetona y se seca a va-
cío sobre P₂O₅ durante 18 horas, a 25°, para dar 150 mg
(23,96 %) de ácido 7-(D-α-aminofenilacetamido)-3-(1-carbo-
ximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, p.f.
> 180° (lenta descomposición). Los espectros IR y RMN con-
20 cuerdan con la estructura.

Análisis para C₁₉H₁₉N₇O₆H₂·1½H₂O:

Calculado : C, 42,84; H, 4,16; N, 18,41

Encontrado: C, 43,17; H, 4,12; N, 16,74

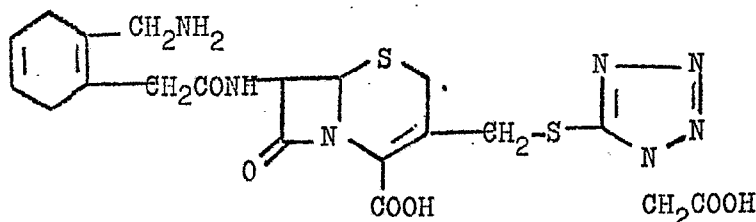
25



30

EJEMPLO 4

Acido 7-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilico



Se agita a 0° una solución de 0,80 g (0,003 moles) de ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexadienilacético y 0,303 g (0,003 moles) de trietilamina en 19,2 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,41 g (0,003 moles) de cloroforniato de isobutilo. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0° y se añade a una solución de 0,003 moles de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 0,61 g (0,006 moles) de TEA en 9,2 ml de THF al 50 %. La solución resultante se agita durante hora y media a 25°. El tetrahidrofurano se evapora a 30° y 15 mm y el residuo se lava dos veces con 30 ml de éter y después se diluye al doble con agua. La solución se acidula a pH 3,5 con ácido clorhídrico diluido y el producto se recoge, se seca durante 18 horas a vacío sobre P₂O₅ a 25° para dar 1,55 g (54,0 %) de un polvo blanco. Se añade un total de 3,4 ml de ácido trifluoracético al ácido 7-α-(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico anterior y se agita durante una hora a 0°. La solución se diluye con 150 ml de éter y el precipitado se recoge por filtración. La sal trifluoracetato se suspende en 3,4 ml de agua y se ajusta a pH

1 4,5 con hidróxido amónico diluido. La goma residual se tri-
tura con agua, se recoge y se lava con agua y acetona. El
producto se seca durante 18 horas a vacío sobre P₂O₅ a 25°
5 para dar 53 mg (15,72 %) de ácido 7-(2-aminometil-1,4-ciclo-
hexadienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. >160° (lenta descomposición)

Análisis para C₂₀H₂₃N₇O₆S₂·½H₂O:

Calculado : C, 45,18; H, 4,55; N, 18,44

Encontrado: C, 45,46; H, 4,68; N, 17,09

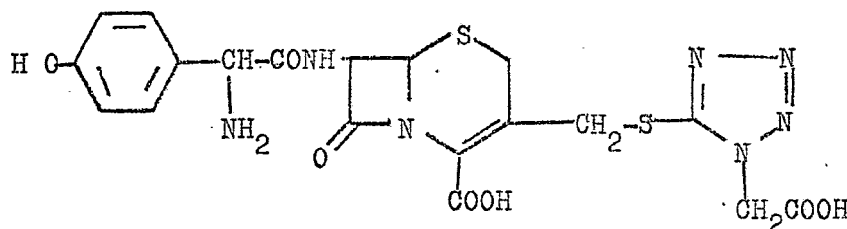
10

Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

EJEMPLO 5

Acido 7-(α-amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15



20

A una solución de 2,7 g (0,01 moles) de D-(-)-N-terc-
butoxicarbonil-p-hidroxifenilglicina en 92 ml de tetrahidro-
furano se añaden 1,1 g (0,01 moles) de N-metilmorfolina. La
solución se enfría a 0° y se añaden de una sola vez 1,4 g
25 (0,01 moles) de cloroformiato de isobutilo. Se continúa agi-
tando durante 10 minutos y la solución del anhídrido mixto
se agrega a una solución a 0° de 3,7 g (0,01 moles) de ácido
7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-
carboxílico y 1,1 g (0,01 moles) de N-metilmorfolina en 50 ml
30 de agua. La solución se agita durante una hora y el tetrahi-
drofurano se evapora a 30° (15 mm) hasta un volumen total de

1 45 ml. El pH de la solución se reduce con ácido fosfórico
1:1 y se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y
el disolvente se evapora azeotrópicamente hasta dar un sólido
5 vítreo a 30° (15 mm). El residuo se tritura con éter para
separar el ácido de partida que pudiera quedar y se recoge
por filtración. Se trata de un sólido higroscópico que se
transfiere inmediatamente a 5 ml de ácido trifluoroacético
y se agita durante una hora a 27°. La solución se diluye con
10 25 ml de éter y el producto se recoge por filtración y se
suspende en 5 ml de agua. La mezcla se ajusta a pH 3 con hi-
dróxido amónico concentrado y se diluye con 10 ml de isopro-
panol. El sólido de color tostado claro se recoge por fil-
tración y se seca a vacío sobre P₂O₅ durante 24 horas para
15 dar 300 mg de ácido 7-(α-amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-
(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
p.f. 175° (lenta descomposición).

Análisis para C₁₉H₁₉N₇O₇S₂·3/4i-C₃H₇O:

Calculado : C, 42,78; H, 4,44; N, 17,32.

Encontrado: C, 42,86; H, 4,55; N, 15,39

20 Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.
El espectro RMN muestra la presencia de 0,75 moles de alcohol
isopropílico en el producto.

EJEMPLO 6

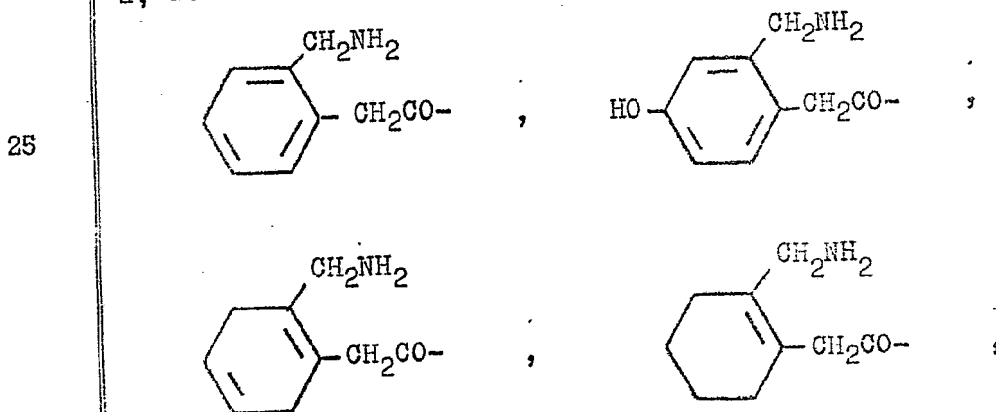
25 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 2 el
cloruro de D-(-)-2-formiloxi-2-fenilacetilo allí utilizado
por una cantidad equimolecular de cloruro de D-(-)-2-formil-
oxi-2-fenilacetilo monosustituído preparado a partir de los
siguientes ácidos D-mandélicos monosustituídos:

30 ácido D-2-cloro-mandélico,
ácido D-3-cloro-mandélico,

1 donde X es haluro o un equivalente funcional del mismo y R¹
es acilo, que, cuando el grupo acilo contiene un grupo amino
o hidroxilo libre, dichos grupos están bloqueados por grupos
protectores convencionales y posteriormente son separados para
5 dar un compuesto de fórmula I y, si se desea, convertir en el
ácido libre, sal o éster fácilmente hidrolizable resultante
de un compuesto de fórmula I, el compuesto resultante cita-
do en el éster o sal no tóxica y farmacéuticamente acepta-
ble correspondiente del mismo y, si se desea, convertir en
10 la sal o éster fácilmente hidrolizable resultante de un com-
puesto de fórmula I, dicho compuesto en el ácido libre corres-
pondiente de fórmula I, y opcionalmente tratar cualquiera
de los compuestos resultantes con benzaldehído, salicilalde-
hído.

13 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el ácido libre resultante de fórmula I se convierte en un
éster seleccionado entre el grupo formado por los ésteres
pivaloiloximetílico, acetoximetílico, metoximetílico, aceto-
nilico, fenacílico, p-nitrobenílico, β,β,β-tricloroetilico,
20 3-ftalidílico o 5-indanil.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2, donde R¹ responde a la fórmula:



- 1 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Cloro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Cloro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
5 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Bromo-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Bromo-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
10 7-(D-4-Bromo-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Flúor-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
15 7-(D-3-Flúor-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Flúor-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Trifluormetil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-
5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
20 7-(D-3-Trifluormetil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-
5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Trifluormetil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-
5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Amino-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
25 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Amino-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Amino-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
30 7-(D-2-Nitro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-

- 1 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Nitro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Nitro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
5 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Hidroxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Hidroxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
10 7-(D-4-Hidroxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D- α -Formiloxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Metil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
15 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Metil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Metil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
20 7-(D-2-Metoxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Metoxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico y
7-(D-4-Metoxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
25 metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico, respectivamente.

EJEMPLO 7

Sustituyendo los carboxianhídridos de ácido D-mandélico en el procedimiento del Ejemplo 27 por un peso equimolecular de los carboxianhídridos preparados de forma similar a partir de ácido D-2-tiofenglicólico y de ácido D-3-tiofenglicóli-

1 co, respectivamente, se obtiene 7-(D- α -hidroxi-2-tienilaceta-
mido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-
boxilato dipotásico y 7-(D- α -hidroxi-3-tienilacetamido)-3-
5 (1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato
dipotásico, respectivamente.

EJEMPLO 8

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 3 el
derivado N-terc-butoxicarbonilo del ácido D- α -aminofenilacéti-
co (también denominado ácido D- α -terc-butoxicarboxamidofeli-
10 acético) por un peso equimolecular de un derivado N-terc-buto-
xicarbonílico de

- Acido D- α -amino-2-tienilacético,
- Acido D- α -amino-3-tienilacético,
- Acido D- α -amino-m-nitrofenilacético,
- 15 Acido D- α -amino-p-metilfenilacético,
- Acido D- α -amino-m-metilfenilacético,
- Acido D- α -amino-p-clorofenilacético,
- Acido D- α -amino-m-clorofenilacético,
- Acido D- α -amino-p-fluorfenilacético,
- 20 Acido D- α -amino-m-fluorfenilacético,
- Acido D- α -amino-p-aminofenilacético,
- Acido D- α -amino-p-dimetilaminofenilacético,
- Acido D- α -amino-m,p-dimetoxifenilacético,
- Acido D- α -amino-m-yodofenilacético,
- 25 Acido D- α -amino-m-cloro-p-hidroxifenilacético,
- Acido D- α -amino-p-metoxifenilacético,
- Acido D- α -amino-m-metoxifenilacético,
- Acido D- α -amino-m-hidroxifenilacético,
- Acido D- α -amino-p-acetamidofenilacético,
- 30 Acido D- α -amino-m-aminofenilacético, y

- 1 Acido D- α -amino-m-acetamidofenilacético,
respectivamente, se obtienen los siguientes compuestos:
- ácido 7-(D- α -2-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- 5 ácido 7-(D- α -3-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -m-nitrofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- 10 ácido 7-(D- α -p-metilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -m-metilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -p-clorofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- 15 ácido 7-(D- α -m-clorofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -p-fluorfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- 20 ácido 7-(D- α -m-fluorfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -p-aminofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -p-dimetilaminofenilacetamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- 25 ácido 7-(D- α -m-p-dimetoxifenilacetamido)-3-(1-carboximetilte-
trazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- ácido 7-(D- α -m-yodofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-
5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
- 30 ácido 7-(D- α -m-cloro-p-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboxime-
tiltetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,

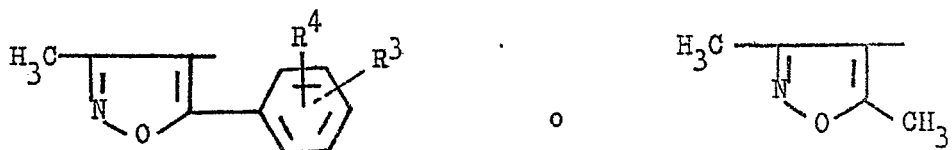
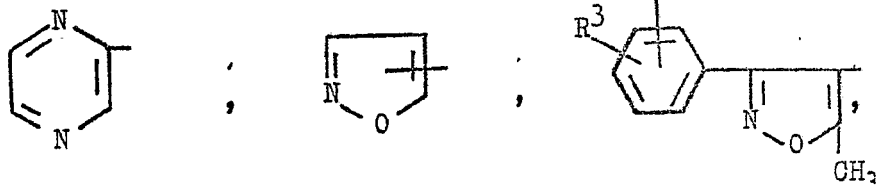
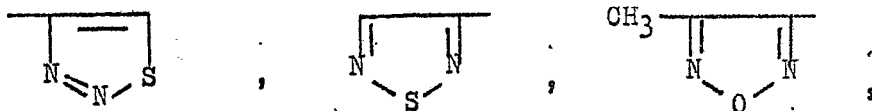
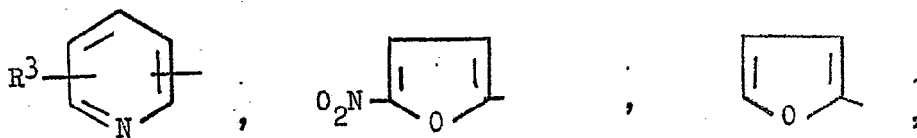
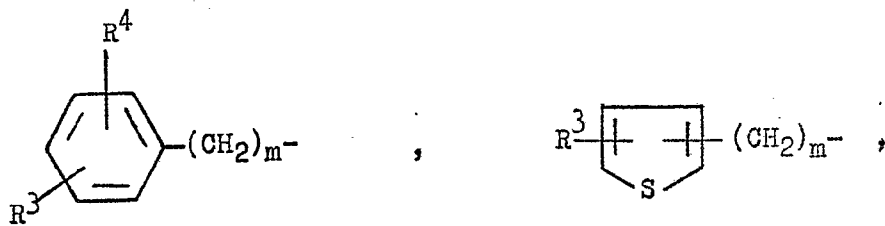
1 ácido 7-(D- α -p-metoxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
ácido 7-(D- α -m-metoxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
5 ácido 7-(D- α -m-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
ácido 7-(D- α -p-acetamidofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
ácido 7-(D- α -m-aminofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
10 5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico y
ácido 7-(D- α -m-acetamidofenilacetamido)-3-(1-carboximetilte-
trazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-oico,
respectivamente.

EJEMPLO 9

15 Acido 7-fenoxiacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico por tiolación de ácido 7-fenoxiace-
tamidocefalosporánico

Se suspenden 0,27 moles de 7-fenoxiacetamidocefalos-
poránato sódico en 1000 ml de solución reguladora de fosfato
20 0,1M a pH 6,4 a la que se añaden 0,31 moles de 1-carboxime-
til-5-mercaptotetrazol disódico. La solución se calienta a
55°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Al cabo de
una hora, el pH se ajusta a 6,4 por adición de una pequeña
cantidad de H₃PO₄ al 40 %. Transcurrido el periodo de calefac-
25 ción de 5 horas, la solución se enfría a 23°C y el pH se ajus-
ta a 2 por adición de HCl 3N bajo una capa de acetato de etilo.
El producto se extrae en acetato de etilo y se agita du-
rante 15 minutos a 23°C con 2 g de carbón activo decolorante
30 ("Darco KB"). Después se filtra a través de una capa de tie-
rra de diatomeas ("Celite") y el acetato de etilo se separa

1 donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o
azufre y Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4,
5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclo-
rometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos
5 de carbono,



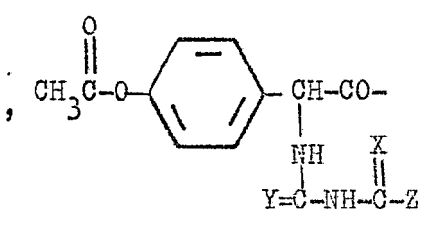
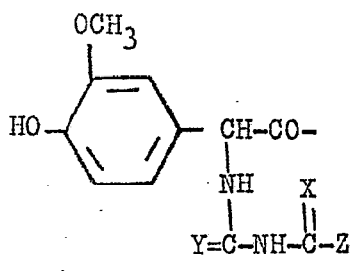
1 til)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(1-tetrazolilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
 il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
8 ácido 7-trifluometiltioacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-
 5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 ácido 7-(α -azidofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
 il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 ácido 7-sidnon-3-acetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
 metil)-3-cefem-4-carboxílico,
10 ácido 7-cloroacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
 til)-3-cefem-4-carboxílico y
 ácido 7-bromoacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
 til)-3-cefem-4-carboxílico, respectivamente.

EJEMPLO 11

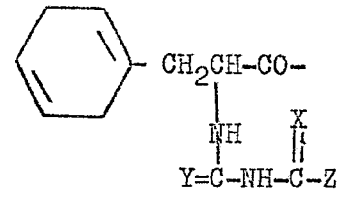
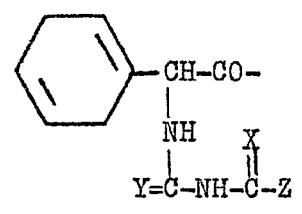
15 Acido 7-[D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)-acetamido]-3-(1-carbo-
ximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico por tio-
lación de ácido 7-[D- α -terc-butoxicarbonilamino- α -(p-hidroxi-
fenil)acetamido]cefalosporánico seguida de desbloqueo
A. Acido 7-[α -(4-hidroxifenil)- α -D-(terc-butoxicarbonilamino)
20 acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico

 Se suspenden 0,27 moles de 7-[α -(4-hidroxifenil)- α -
 D-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido]cefalosporanato sódico
 en 1000 ml de solución reguladora de fosfato 0,1M a pH 6,4
25 a la que se añaden 0,31 moles de 1-carboximetil-5-mercapto-
 tetrazol disódico. La solución se calienta a 55°C bajo atmós-
 fera de nitrógeno durante 5 horas. Al cabo de una hora, el
 pH se ajusta a 6,4 por adición de una pequeña cantidad de
30 H₃PO₄ al 40 %. Terminado el periodo de calefacción de 5 ho-
 ras, se enfría la solución a 23°C y se ajusta el pH a 2 por

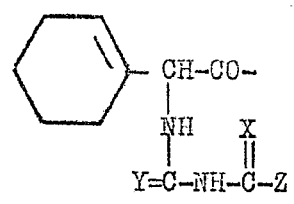
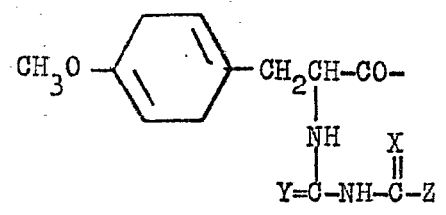
1



5

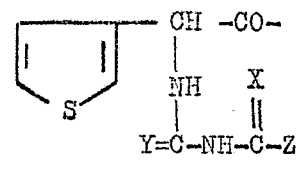
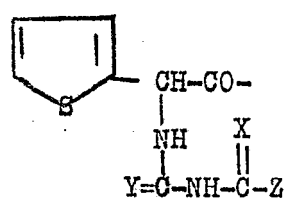


10



15

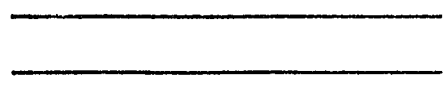
20



25

donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohalocalquilo inferior, diclorometilo, tetrclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono.

30



1 carboxílico, se recoge por filtración y se seca al aire.

EJEMPLO 12

Sustituyendo el 7-[α -(4-hidroxifenil)- α -D-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido]cefalosporanato sódico en el procedimiento del Ejemplo 11 por un peso equimolecular del ácido cefalosporánico producido, por ejemplo, por acilación de 7-ACA en la forma habitual con:

- 5 ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,4-ciclohexadienil-acético,
- 10 ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético,
- ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,2-ciclohexenilacético,
- ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometil-4-hidroxifenilacético,
- ácido o-(terc-butoxicarbonilaminoetil)feniltioacético,
- 15 ácido β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico,
- D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina,
- D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicina,
- 20 D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(4-acetoxifenil)glicina,
- D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(1'-ciclohexenil)glicina,
- D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-cloro-4'-hidroxifenil)glicina,
- 25 D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(1',4'-ciclohexadienil)glicina,
- ácido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(1',4'-ciclohexadienil)propiónico,
- ácido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(4'-metoxi-1',4'-ciclohexadienil)propiónico,
- 30 ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacético,
- ácido N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclohexanocarboxílico,

- 1 ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamido-3-tienilacético,
ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamido-2-tienilacético,
ácido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexadienil)
propiónico,
- 5 ácido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1-ciclohexenil)pro-
piónico, y
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(4'-hidroximetilfenil)glicina,
respectivamente, se forman:
- 10 ácido 7-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-
5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-(2-aminometil-1,2-ciclohexenilacetamido)-3-(1-carboxi-
metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(2-aminometil-4-hidroxiacetamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-(o-aminometilfeniltioacetamido)-3-(1-carboximetilte-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(β -o-aminometilfenilpropionamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D- α -amino- α -(3'-metil-4'-hidroxifenil)acetamido]-3-
(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-
xílico,
- 30 ácido 7-[D- α -amino- α -(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)acetamido]-3-
(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxi-
lico,
ácido 7-[D- α -amino- α -(3-acetoxifenil)acetamido]-3-(1-carboxi-
metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D- α -amino- α -(1'-ciclohexenil)acetamido]-3-(1-carbo-
ximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D- α -amino- α -(3'-cloro-4'-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D- α -amino- α -(1',4'-ciclohexadienil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D-(1',4'-ciclohexadienil)propionamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tioetil)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D-(4'-metoxi-1',4'-ciclohexadienil)propionamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-(1-aminociclohexanocarboxamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-(D-3-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-(D-2-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienilpropionamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[β -(aminometil-1-ciclohexenil)propionamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y
- ácido 7-[D- α -amino- α -(4'-hidroximetilfenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 respectivamente.

EJEMPLO 13

Sustituyendo la D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-p-hidroxifenilglicina en el procedimiento del Ejemplo 5 por un peso equimolecular de:

30 ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,4-ciclohexadienil-

- 1 acético,
ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético,
ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,2-ciclohexenilacético,
5 ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometil-4-hidroxifenilacético,
ácido o-(terc-butoxicarbonilaminoetil)feniltioacético,
ácido β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil] propiónico,
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina,
10 D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicina,
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(4-acetoxifenil)glicina,
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(1'-ciclohexenil)glicina,
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-cloro-4'-hidroxifenil)glicina,
15 cina,
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(1',4'-ciclohexadienil)glicina,
ácido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(1',4'-ciclohexadienil) propiónico,
ácido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(4'-metoxi-1',4'-ciclohexadienil) propiónico,
20 ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacético,
ácido N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclohexanocarboxílico,
ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamido-3-tienilacético,
ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamido-2-tienilacético,
25 ácido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1,4-ciclohexadienil) propiónico,
ácido β -(2-terc-butoxicarbonilaminometil-1-ciclohexenil) propiónico, y
D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(4'-hidroximetilfenil)glicina,
30 respectivamente, se obtienen

- 1 ácido 7-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-(2-aminometil-1,2-ciclohexenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(2-aminometil-4-hidroxiacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(o-aminometilfeniltioacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-(β -o-aminometilfenilpropionamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D- α -amino- α -(3'-metil-4'-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D- α -amino- α -(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D- α -amino- α -(3-acetoxifenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D- α -amino- α -(1'-ciclohexenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D- α -amino- α -(3'-cloro-4'-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D- α -amino- α -(1',4'-ciclohexadienil)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D-(1',4'-ciclohexadienil)propionamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
- 30 ácido 7-[D-(4'-metoxi-1',4'-ciclohexadienil)propionamido]-3-

1 (1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico,
ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetra-
zol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
5 ácido 7-(1-aminociclohexanocarboxamido)-3-(1-carboximetilte-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(D-3-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(D-2-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
10 il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienilpropionamido)-3-(1-
carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[β -(aminometil-1-ciclohexenil)propionamido]-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y
15 ácido 7-[D- α -amino- α -(4'-hidroximetilfenil)acetamido]-3-(1-
carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
respectivamente.

EJEMPLO 14

20 7-[D- α -[3-(2-Furoil)ureido]-4-hidroxifenilacetamido cefalos-
poranato]sódico

Se añaden 6,4 ml (0,0454 moles) de trietilamina y
12,7 g (0,1039 moles) de isocianato de 2-furoilo a una sus-
pensión enfriada con hielo de 20,8 g (0,0413 moles) de ácido
7-(D- α -amino-4-hidroxifenilacetamido)cefalosporánico (en for-
25 ma de solvato con dimetilformamida-agua) en 175 ml de dimetil-
formamida seca. Al cabo de un minuto aproximadamente, se reti-
ra el baño de hielo y la mezcla se agita durante una hora. La
solución oscura se diluye con 600 ml de agua, se cubre con
acetato de etilo y la fase acuosa se acidula hasta pH 2,5 con
30 ácido fosfórico al 42 %. Se separan las fases y la fase de di

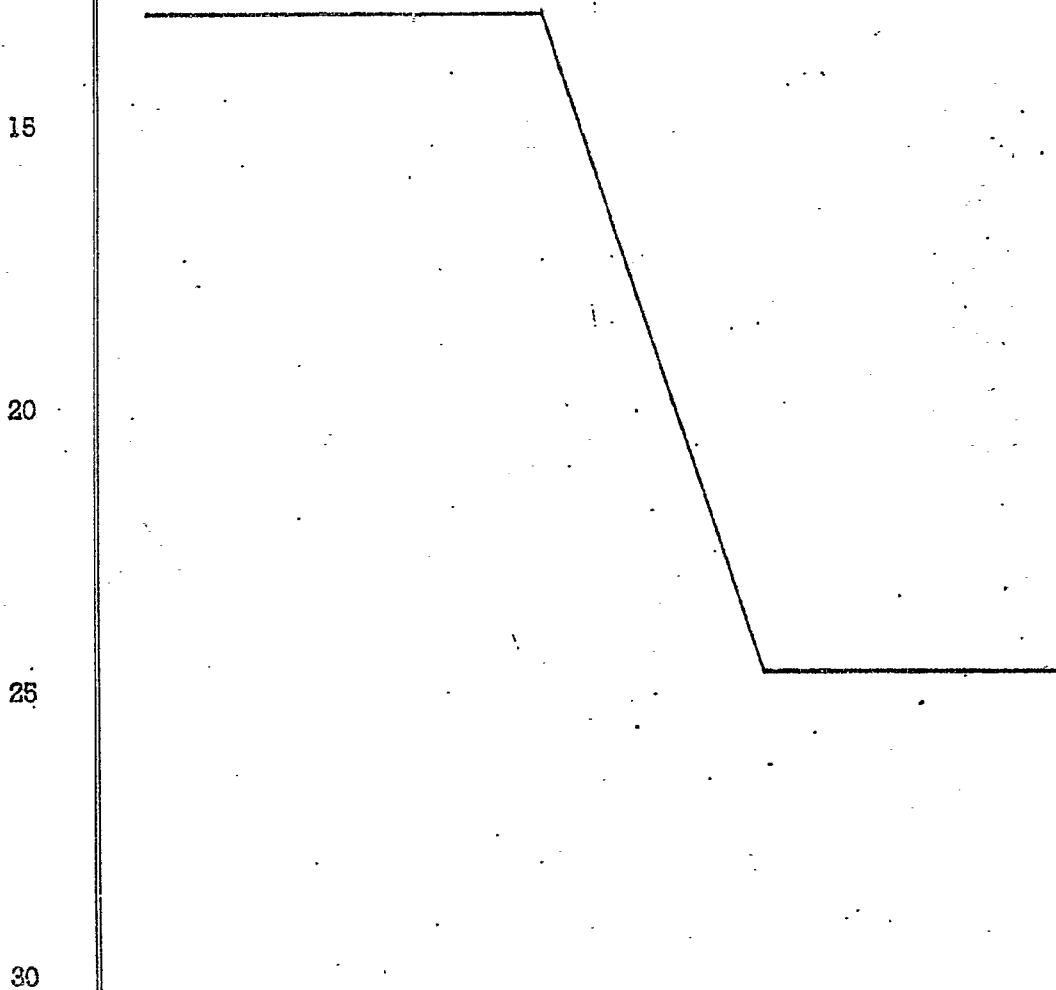
1 metilformamida acuosa se extrae cuatro veces más con acetato
de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan cin-
co veces con agua, se tratan con carbón, se filtran y se con-
centran a presión reducida para separar el agua residual. Se
5 añade acetato de etilo limpio y la solución agitada se trata
lentamente con 15,1 ml (0,0408 moles) de 2-etilhexanoato só-
dico en 1-butanol haciendo que cristalice el producto; 18,1 g,
75,5 %. El espectro IR concuerda con la estructura del pro-
ducto deseado.

10 Acido 7-[D- α -[3-(2-furoil)ureido]-4-hidroxifenilacetamido]-3-
(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-~~cafe~~m-4-carboxílico,
sal disódica

15 Se calienta a 75° durante 6 horas, en atmósfera de
nitrógeno, una mezcla de 4,0 g (0,0069 moles) de 7-[D- α - 3-
(2-furoil)ureido]-4-hidroxifenilacetamido cefalosporanato só-
dico, 1,83 g (0,00895 moles) de sal disódica de ácido 5-mer-
capto-1-tetrazolacético y 200 ml de solución reguladora de
fosfato 0,1M a pH 6,4. La mezcla de reacción que se ha mante-
nido en el frigorífico durante la noche se filtra para sepa-
20 rar una pequeña cantidad de precipitado. El filtrado se ajus-
ta a pH 2 con HCl 6N y la mezcla se extrae tres veces con
acetato de etilo. Se filtra la mezcla durante la primera ex-
tracción para separar una pequeña cantidad de materia insolu-
ble. Los extractos en acetato de etilo combinados (volumen =
25 500 ml) se lavan dos veces con agua, se secan sobre sulfato
sódico, se filtran y se tratan con 5,1 ml (0,0138 moles, 2
equivalentes) de 2-etilhexanoato sódico en 1-butanol haciendo
que se separe un aceite. El disolvente se concentra un poco
para separar el agua y la mezcla se mantiene en el frigorí-
30 fico. Se decanta el disolvente y la goma producida se tritura

1 con acetona dando un sólido filtrable; rendimiento: 2,0 g.
El producto se seca a vacío sobre pentóxido de fósforo. El
espectro IR concuerda con el del producto deseado.

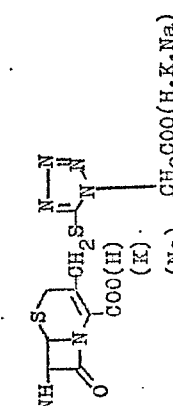
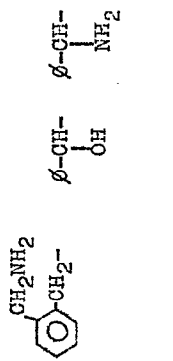
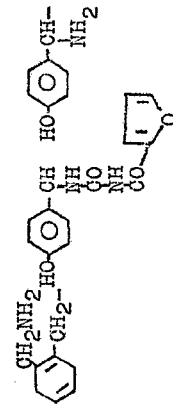
5 Se ha encontrado que unas muestras de los compuestos
preparados en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 14, después de di-
sueeltas en agua y diluídas con caldo nutritivo, presentan
las siguientes concentraciones mínimas de inhibición (C.M.I.)
en mcg/ml frente a los microorganismos indicados, determinado
mediante una incubación de una noche a 37°C por el método
10 de dilución en tubo.



Actividad antibacteriana in vitro

G.M.I. (µg/ml)

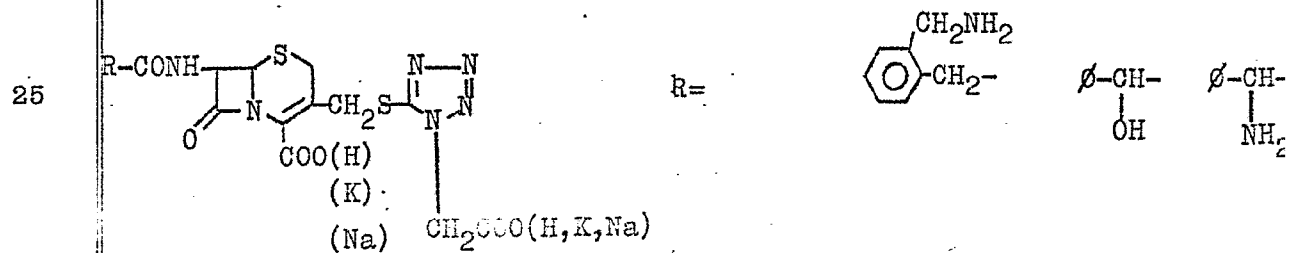
Organismos	Ej.1 (soluble a 250 mg/ml como sal Na ⁺)	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.14	Ej.5
Str. pneumoniae* (10 ⁻³) ^{HK}	0,13	0,6	0,6	0,06	0,13	0,25
Str. pyogenes* (10 ⁻³)	0,13	0,6	0,6	0,13	0,13	1
S. aureus Smith (10 ⁻⁴)	1	1,3	2,5	0,5	>1	>1
S. aureus-50 % suero (10 ⁻⁴)	4	16	32	>0,5	>63	16
S. aureus EX1633 (10 ⁻³)	1	2,5	>2,5	1,3	2	8
S. aureus EX1633 (10 ⁻²)	2	4	16	2,5	8	8
S. aureus Meth-Res (10 ⁻³)	4	8	16	4	63	32
Sal. enteritidis (10 ⁻⁴)	0,06	0,08	0,3	0,16	0,5	0,5
E. coli Juhl (10 ⁻⁴)	0,5	4	8	1,3	16	8
E. coli (10 ⁻⁴)	16	32	16	16	16	32
K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	0,13	1	1	0,3	1	1
K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	2	32	8	2	125	8
Pr. mirabilis (10 ⁻⁴)	0,13	0,5	1	0,3	0,5	1
Pr. morgani (10 ⁻⁴)	32	16	32	8	32	125
Ps. aeruginosa (10 ⁻⁴)	>125	>125	>125	>125	16	>125
Ser. parcescens (10 ⁻⁴)	125	>125	>125	>125	>125	>125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	>125	>125	>125	>125	>125	>125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	0,25	2	1	0,3	63	2
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	32	>125	63	32	>125	125



* a 45 % de caldo de ensayo del antibiótico + 50 % de caldo nutritivo + 5 % de suero
 HK dilución del caldo de cultivo de una noche

Actividad antibacteriana in vitro

Organismos	G.M.I. (µg/ml)	Ej.1 (soluble a \approx 250 mg/ml como sal Na ⁺)		
		Ej.2	Ej.3	Ej.4
5 Str. pneumoniae* (10 ⁻³)**	A9585	0,13	0,6	0,6
Str. pyogenes* (10 ⁻³)	A9604	0,13	0,6	0,6
S. aureus Smith (10 ⁻⁴)	A9537	1	1,3	2,5
S. aureus-50 % suero (10 ⁻⁴)	A9537	4	16	32
S. aureus BX1633 (10 ⁻³)	A9606	1	2,5	> 2,5
10 S. aureus BX1633 (10 ⁻²)	A9606	2	4	16
S. aureus Meth-Res (10 ⁻³)	A15097	4	8	16
Sal. enteritidis (10 ⁻⁴)	A9531	0,06	0,08	0,08
E. coli Juhl (10 ⁻⁴)	A15119	0,5	4	8
E. coli (10 ⁻⁴)	A9675	16	32	16
15 K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	A9977	0,13	1	1
K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	A15130	2	32	8
Pr. mirabilis (10 ⁻⁴)	A9900	0,13	0,5	1
Pr. morganii (10 ⁻⁴)	A15153	32	16	32
Ps. aeruginosa (10 ⁻⁴)	A9843A	>125	>125	>125
20 Ser. parcescens (10 ⁻⁴)	A20019	125	>125	>125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	A9656	>125	>125	>125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	A9657	0,25	2	1
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	A9659	32	>125	63



* 45 % de caldo de ensayo del antibiótico + 50 % de caldo nutritivo +

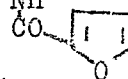
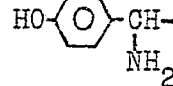
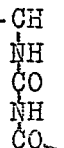
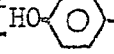
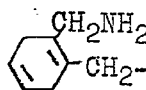
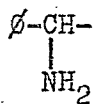
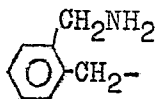
30 ** dilución del caldo de cultivo de una noche

Actividad antibacteriana in vitro

C.M.I. (ug/ml)

Ej.1 (soluble
a \approx 250 mg/ml
como sal Na⁺)

	<u>Ej.2</u>	<u>Ej.3</u>	<u>Ej.4</u>	<u>Ej.14</u>	<u>Ej.5</u>
0,13	0,6	0,6	0,06	0,13	0,25
0,13	0,6	0,6	0,13	0,13	1
1	1,3	2,5	0,5	>1	>1
4	16	32	>0,5	>63	16
1	>2,5	>2,5	1,3	2	8
2	4	16	2,5	8	8
4	8	16	4	63	32
0,06	0,08	0,3	0,16	0,5	0,5
0,5	4	8	1,3	16	8
16	32	16	16	16	32
0,13	1	1	0,3	1	1
2	32	8	2	125	8
0,13	0,5	1	0,3	0,5	1
32	16	32	8	32	125
>125	>125	>125	>125	16	>125
125	>125	>125	>125	>125	>125
>125	>125	>125	>125	>125	>125
0,25	2	1	0,3	63	2
32	>125	63	32	>125	125



+ 50 % de caldo nutritivo + 5 % de suero

oche

EJEMPLO 15

Trihidrato de la sal monosódica del ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

1. En 50 ml de agua desionizada se suspenden 10 g de ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico cristalino (descrito y preparado en el Ejemplo 1).

2. Se añade lentamente hidróxido sódico al 10 %, agitando rápidamente, hasta llegar a un pH mantenido o constante de 7,4-7,7. Se obtiene una solución o casi solución.

3. Se agregan 2 g de carbón activo ("Darco G-60") y la mezcla se suspende durante media hora. El pH se mantiene a 7,4-7,7 con hidróxido sódico 1N.

4. El carbón se separa por filtración y se lava con 10 ml de agua. Las aguas de lavado se agregan al filtrado.

5. La solución a pH 7,4-7,7 de la etapa 4 se esteriliza y se libera de pirógenos mediante técnicas adecuadas de filtración aséptica.

El tiempo total requerido para completar las etapas 3, 4 y 5 no debe pasar de 5 horas a la temperatura ambiente.

6. Utilizando una técnica estéril, se añade un volumen aproximadamente igual (65 ml) de acetona estéril, exenta de pirógenos, a la solución estéril rápidamente agitada de la etapa 5, durante un periodo de 5 minutos.

7. Basándose en el volumen acuoso original aproximado, se añaden con rápida agitación, a lo largo de 15-20 minutos, dos volúmenes más (120 ml) de acetona estéril, exenta de pirógenos. Se forman cristales.

8. La mezcla se suspende durante 10 minutos.

1 9. Se añaden otros tres volúmenes (180 ml) de acetona estéril durante un periodo de 15 minutos. La mezcla se suspende durante media hora.

5 10. Los cristales se recogen por filtración, se lavan con 75 ml de acetona estéril y se secan a vacío a 45-50°C o se secan al aire a 50-56°C durante 24 horas. Rendimiento: 8,8 g aproximadamente.

10 Propiedades del trihidrato de la sal monosódica del ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico:

% de agua (KF) = 9,2 (teórico = 9,05 %)

% de sodio (fotómetro de llama) = 4,0 (teórico = 3,86%)

Solubilidad en agua = > 500 mg/ml

15 Estabilidad en agua = estable durante 24 horas como mínimo a la temperatura ambiente, a una concentración de 250 mg/ml.

Formulación de productos inyectables

20 Preparación in situ de la sal monosódica de ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

25 A) Se suspenden 2,5 g de ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico (zwitterion) en 8,5 ml de agua, con rápida agitación, se añade citrato sódico, Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 u otras "bases" adecuadas hasta que se obtiene una solución (el pH no debe pasar de 7,8). Se anota la cantidad de "base" añadida.

30 B) Se prepara una mezcla física de 2,5 g de ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y la "base" sólida en las

1 proporciones determinadas en "A" supra. La última adición de
agua para obtener diversas concentraciones de ácido 7-(2-ami-
nometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico da una solución de la sal monosó-
5 dica de ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboxime-
tiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico preparada
in situ.

Este procedimiento puede ser interesante ya que el
trihidrato de la sal monosódica del ácido 7-(2-aminometilfe-
10 nilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico no es tan estable a temperaturas elevadas
como el ácido libre, monohidrato del ácido 7-(2-aminometil-
fenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico (zwitterion).

15 En relación con la estabilidad de las soluciones de
ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(1-metil-1,2,3,4-te-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico a la temperatura
ambiente y a pH 10,3 (el pH mínimo posible para disolver
150 mg/ml), se observa una pérdida casi instantánea de bio-
20 actividad del 50 %. En los 30 minutos siguientes se pierde
un 21 % adicional de actividad.

Por el contrario, una solución que contiene 125,0 mg/ml
del trihidrato de la sal monosódica del ácido 7-(2-aminometil-
fenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
25 cefem-4-carboxílico a pH 7,0 no presenta pérdida significati-
va a la temperatura ambiente durante 24 horas como mínimo.

x x x

El compuesto titulado ácido 7-(o-aminometilfenilace-
tamido)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
30 4-carboxílico del Ejemplo 1 y de la Reivindicación 2 de la

1 patente estadounidense 3.766.175 es una cefalosporina muy po-
tente que presenta un espectro de actividad muy interesante,
en especial contra ciertos organismos Gram-negativos. Des-
graciadamente, este zwitterión presenta una solubilidad bas-
5 tante baja en agua y especialmente en la corriente sanguínea,
lo que significa un pH de 7,2 aproximadamente. Para ser más
específicos, los intentos de medir esta solubilidad dieron
resultados comprendidos aproximadamente entre 1,0 y 3,0 mg/ml
tanto en medios acuosos tamponados como en la orina del pe-
10 rro, a la temperatura ambiente. El pH de la orina fresca del
perro beagle es 7,6. Esto plantea la cuestión del posible efec-
to tóxico en el hombre de la administración de este zwitter-
ión debido al hecho de que se supone que precipitará en for-
ma cristalina en los riñones ya que es concentrado allí du-
15 rante la excreción. Esto, en el hombre, sería altamente in-
deseable. Los intentos convencionales para resolver este
posible problema mediante el uso de formas y derivados solu-
bles en agua corriente del ácido 7-(o-aminometilfenilacetami-
do)-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-car-
20 boxílico no han tenido éxito debido a la conversión en el
organismo de la sal o derivado en el zwitterión que después
presenta su pequeña solubilidad natural en los medios acuo-
sos y en la sangre. Un objetivo de esta invención era resol-
ver este problema sin perder la valiosa actividad biológica
25 del ácido 7-(o-aminometilfenilacetamido)-3-(1-metil-1,2,3,4-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Después de va-
rios fracasos, se resolvió el problema mediante la provisión,
de acuerdo con esta invención, del ácido 7-(2-aminometilfenil-
acetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
30 carboxílico que presenta las propiedades deseadas. Para ser

1 más específicos, una muestra de ácido 7-(2-aminometilfenilace-
tamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-
carboxílico en solución reguladora de fosfato a pH 7,0, a
25°C, presenta una solubilidad en mg/ml superior a 15,3 e
5 inferior a 13,6; en este caso, la capacidad de la solución
reguladora no fué suficiente y el pH descendió a 6,48. Así,
el ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetil-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico proporcionado
10 por esta invención, incluso en su forma zwitteriónica, es de-
masiado soluble en la corriente sanguínea para cristalizar
en los riñones y con ello producir temor de resultados tóxi-
cos en algunos pacientes por lo menos.

Además, como ya se ha dicho, la combinación de la fal-
ta de solubilidad acuosa presentaba un problema que fué re-
15 suelto mediante la preparación del trihidrato de la sal mo-
nosódica del ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico de
esta invención, que presenta esta solubilidad a valores del
pH adecuados para la inyección al hombre, tales como alrede-
20 dor de pH 7 y todavía presenta una solubilidad satisfactoria
en la corriente sanguínea y en los humores del riñón incluso
aunque se haya convertido en el organismo en la forma zwitter
iónica.

De acuerdo con lo que antecede, las ventajas de los
25 compuestos de esta invención son su mayor solubilidad en agua
en comparación con la de otros muchos compuestos conocidos
en la técnica y, además, los niveles sanguíneos generalmente
superiores que alcanzan los compuestos por administración pa-
30 renteral por la vía intramuscular.

EJEMPLO 16

Acido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-7-metoxi-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 1 el ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 7-amino-7-metoxi-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 17

7-(D- α -Hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico

Una solución de 1,5 g (0,0039 moles) de cloruro de D-(-)- α -formiloxifenilacetilo en 20 ml de acetona se agrega a 5°C sobre una solución fría de 1,6 g (0,008 moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 2,1 g de bicarbonato sódico en 25 ml de agua. La solución se agita durante una hora y la acetona se separa a presión reducida y se cubre con 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se acidula a pH 2 con ácido fosfórico 1:1. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se evapora azeotrópicamente a sequedad a una presión de 15 mm y el residuo se suspende en éter. Se recoge el producto y se seca a vacío sobre P₂O₅ para dar 500 mg del producto, p.f. > 140°C (con descomposición).

Análisis para C₂₁H₂₀N₆O₈S₂·(C₂H₅)₂O:

Calculado : C, 48,23; H, 4,84; N, 13,49

Encontrado: C, 48,12; H, 4,31; N, 12,02

Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura. Cuando este compuesto se administra intramuscularmente por

1 inyección, a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en rato-
nes, se obtiene un nivel en sangre de 16,0 mg/ml en 15 mi-
nutos.

EJEMPLO 18

5 7-(D- α -Hidroxifenilacetamido)-7-metoxi-3-(1-carboximetilte-
trazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 2 el áci-
do 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
4-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular
10 de ácido 7-amino-3-(1-carboxipentiltetrazol-5-il-tiometil)-3-
cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 19

Acido 7-(D- α -aminofenilacetamido)-7-metoxi-3-(1-carboximetil-
15 tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 3 el áci-
do 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
4-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular
de ácido 7-amino-7-metoxi-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
20 metil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del
título.

EJEMPLO 20

Acidos 7-(D- α -aminofenilacetamido)-3-(1-carboxi[alquil C₁₋₉]-
25 tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílicos

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 3 el
ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
4-carboxílico utilizado allí por el ácido 7-amino-3-(1-carbo-
xi[alquil C₁₋₉]tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico
apropiado, v.g. ácido 7-amino-3-(1-carboxipropiltetrazol-5-
30 il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-amino-3-(1-carbo-
xibutiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y simi-

1 lares, se obtienen los correspondientes compuestos del título.

EJEMPLO 21

5 Acido 7-(2-aminometil-1,4-ciclohexadienilacetamido)-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 4 el ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico allí utilizado por ácido 7-amino-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 22

Acido 7-(α -amino-4-hidroxifenilacetamido)-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 5 el ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico allí utilizado por ácido 7-amino-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 23

20 Acido 7-(3-aminometil-2-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

A) Acido 7-(3-terc-butoxicarbonilaminometil-2-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

25 Se agita a la temperatura ambiente durante hora y media una mezcla de 542 mg (2 milimoles) de ácido 3-terc-butoxicarbonilaminometil-2-tienilacético, 368 mg (2 milimoles) de 2,4-dinitrofenol y 412 mg (2 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida en tetrahidrofurano (HF). Se separa la urea precipitada y el filtrado se evapora a presión reducida. El éster

30

1 activo resultante (1,0 g) se disuelve en 10 ml de THF y se
agrega a una mezcla de 656 mg (2 milimoles) de ácido 7-amino-
3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil-3-cefam-4-carboxílico
5 co y 816 mg (8 milimoles) de trietilamina en 5 ml de agua,
a 0°C, con agitación. Se continúa agitando durante 3,5 horas
a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agrega
sobre 20 ml de agua y se lava cuatro veces con 20 ml de éter
cada vez. La solución acuosa se cubre con acetato de etilo
y se ajusta a pH 2 con HCl concentrado a 5°C. Se separa la
10 capa orgánica y la capa acuosa se extrae dos veces con 50 ml
cada vez de acetato de etilo. Los extractos en acetato de
etilo se combinan, se lavan con solución acuosa saturada de
cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan
a presión reducida. El aceite residual se cromatografía sobre
15 10 g de gel de sílice. La columna se desarrolla sucesivamen-
te con 150 ml de cloroformo y 100 ml de metanol al 3 % en
cloroformo. Del eluato en cloroformo se recuperan 50 mg de
2,4-dinitrofenol y la cefalosporina del título se aísla por
evaporación del eluato en metanol-cloroformo.

20 Rendimiento: 29 %, p.f. 185-188°C (con descomposi-
ción).

Análisis para $C_{23}H_{27}N_7O_8S_3$:

Calculado : C, 42,91; H, 4,54; N, 15,23; S, 14,94

Encontrado: C, 43,02; H, 4,17; N, 15,07; S, 15,04

25 B) Acido 7-(3-aminometil-2-tienilacetamido)-3-(1-carboxime-
tiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefam-4-carboxílico

30 Se añaden 0,6 ml de ácido trifluoracético a 610 mg
(1,05 milimoles) de la cefalosporina bloqueada obtenida en
la etapa A, a 0°C y la mezcla se agita a la temperatura
ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añaden

1 den 15 ml de éter anhidro para separar un precipitado que se
recoge por filtración, se lava dos veces con 10 ml cada vez
de éter anhidro y se disuelve en 10 ml de acetonitrilo. A la
solución se añaden dos gotas de hidróxido amónico concentra-
5 do. El sólido separado se recoge por filtración, se lava dos
veces con 10 ml cada vez de acetonitrilo y se seca a 75°C/1
mm Hg durante 7 horas para dar el producto del título que
se recoge en forma de sal monoamónica después de tratarlo
con un equivalente de hidróxido amónico. Rendimiento: 83 %,
10 p.f. 174-178°C (con descomposición).

Análisis para $C_{18}H_{21}N_8O_6S_3 \cdot H_2O$:

Calculado : C, 38,56; H, 4,32; N, 19,98; S, 17,16

Encontrado: C, 38,89; H, 4,06; N, 18,83; S, 15,24

Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

15 EJEMPLO 24

Acido 7-(3-aminometil-2-tienilacetamido)-3-(1-carboxietil-
tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

20 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 23 el
ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimole-
cular de ácido 7-amino-3-(1-carboxietiltetrazol-5-il-tiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del
título.

25 EJEMPLO 25

Acido 7-(3-aminometil-2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

30 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 23 el
ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecu-
lar de ácido 7-amino-7-metoxi-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-

1 tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 26

5 Acido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboxietiltetra-
zol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

A) 0-(1-Carbometoxi-propen-2-il-aminometil)fenilacetato potás-
sico (Ehamina)

10 1. En un tanque¹ se introducen 1000 g de ácido 0-amino-
metilfenilacético, 340 g de hidróxido potásico, 1412 g de
acetoacetato de metilo y 32.400 ml de metanol absoluto.

2. Se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas
mientras se agita.

15 3. Se concentra la solución reaccionante a presión
reducida y a menos de 50°C hasta aproximadamente 1/5 del vo-
lumen inicial².

4. Se añaden 10.000 ml de MIBK al concentrado y se
continúa concentrando a presión reducida hasta que se ha eli-
minado el metanol.

20 5. Se añaden 10.000 ml de MIBK o cualquier cantidad
necesaria para formar una suspensión manejable del concen-
trado.

6. Se agita y se enfría la mezcla a 5-10°C durante 30
minutos.

25 7. Se filtra la suspensión y la torta se lava con
5000 ml de MIBK y después con 5000 ml de acetona³.

8. Se seca el producto en una estufa con circulación
de aire a unos 40°C.

30 9. El rendimiento es 1605-1680 g (88-92 %) de un pro-
ducto cristalino blanco, p.f. 140-142°C.

1 B) Acido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboetiltetra-
zol-2-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

5 A¹) Se mezclan 4,09 g de la enamina de la etapa A y
90 ml de tetrahidrofurano en un matraz de 3 bocas provisto
de agitador, tubo desecador y enfriado en un baño de hielo
seco y acetona. Se añaden 8 gotas de N,N-dimetilbencilamina
y la mezcla se enfría a -38°C. Se añaden 1,95 g de cloroformio
de isobutilo y se agita durante 15 minutos.

10 B¹) Se disuelven 3,5 g de ácido 7-amino-3-(1-carboxie-
tiltetrazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml
de agua y 2,29 g de N-metilmorfolina y se enfría a 2°C. A la
solución se añade con agitación el anhídrido de la etapa A¹.
La mezcla se agita durante hora y media a 2°C. El tetrahidro-
15 furano se separa a vacío y el residuo se cubre con acetato
de etilo y se ajusta a pH 3. Después de agitar en un baño de
hielo se recoge el producto, 250 mg, p.f. 140°C (desc.).

20 Los espectros IR y RMN concuerdan con el producto del
título pero indican la presencia de alrededor de un 20 % de
impurezas, fundamentalmente material de partida. Cuando este
compuesto se administra intramuscularmente por inyección, a
una dosis de 10 mg/kg de peso corporal en ratones, se obtie-
ne un nivel en sangre de 2,3 mg/ml en 15 minutos.

EJEMPLO 27

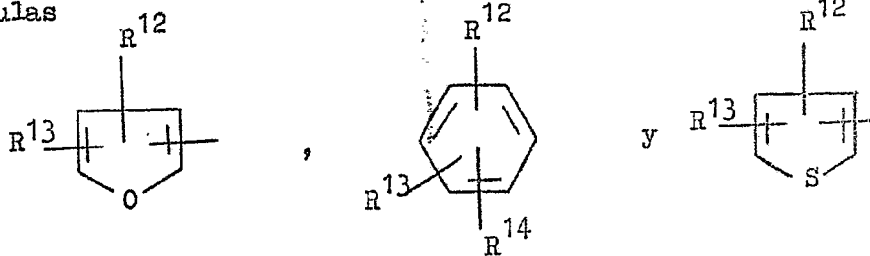
25 Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 2 el
cloruro de D-(-)-2-formiloxi-2-fenilacetilo allí utilizado
por una cantidad equimolecular de un carboxianhídrido de
ácido D-mandélico, preparado a partir de los siguientes áci-
dos D-mandélicos por tratamiento del ácido mandélico con fos-
30 geno, como se ha descrito anteriormente:
ácido D-2-cloro-mandélico,

- 1 ácido D-3-cloro-mandélico
ácido D-4-cloro-mandélico,
ácido D-2-bromo-mandélico,
ácido D-3-bromo-mandélico,
ácido D-4-bromo-mandélico,
- 5 ácido D-2-flúor-mandélico,
ácido D-3-flúor-mandélico,
ácido D-4-flúor-mandélico,
ácido D-2-trifluorometil-mandélico,
ácido D-3-trifluorometil-mandélico,
- 10 ácido D-4-trifluorometil-mandélico,
ácido D-2-amino-mandélico,
ácido D-3-amino-mandélico,
ácido D-4-amino-mandélico,
ácido D-2-nitro-mandélico,
- 15 ácido D-3-nitro-mandélico,
ácido D-4-nitro-mandélico,
ácido D-2-hidroxi-mandélico,
ácido D-3-hidroxi-mandélico,
ácido D-4-hidroxi-mandélico,
- 20 ácido D-2-metil-mandélico,
ácido D-3-metil-mandélico,
ácido D-4-metil-mandélico,
ácido D-2-metoxi-mandélico,
ácido D-3-metoxi-mandélico, y
- 25 ácido D-4-metoxi-mandélico,
respectivamente, se obtienen los siguientes productos:
7-(D-Mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-
3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Cloro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
30. metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,

1 pirrolidino, alquil(inferior)pirrolidino, dialquil(inferior)
pirrolidino, N,N-hexametilenimino, piperidino, alquil(infe-
rior)piperidino, dialquil(inferior)piperidino, 1,2,5,6-tetra-
5 hidropiridino, N-alquil(inferior)piperazino, N-alquil(infe-
rior)piperazino, N-fenilpiperazino, N-alquil(inferior)alquil-
(inferior)piperazino, N-alquil(inferior)-di-alquil(inferior)-
piperazino, furfurilamino, tetrahidrofurfurilamino, N-alquil-
(inferior)-N-furfurilamino, N-alquil-N-anilino y alcoxi(infe-
rior)anilino; Z¹, Z² y Z³ representan cada uno de ellos un
10 miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo infe-
rior y Ar-; R¹¹ representa un miembro seleccionado entre el
grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo inferior,
naftilo, bencilo, fenetilo y



y Ar representa un radical monovalente de una de las fór-
mulas



25 donde R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno de ellos un miembro selec-
cionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo,
yodo, trifluormetilo, fenilo, alquilo inferior y alcoxi infe-
rior pero solamente un grupo R puede representar fenilo.

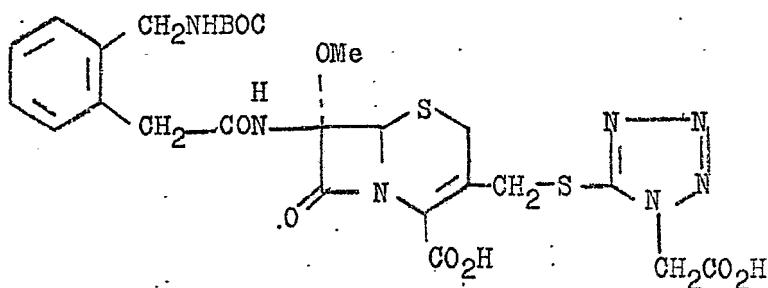
32. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto de fórmula

- 1 7-(D-3-Nitro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Nitro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
5 7-(D-2-Hidroxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Hidroxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
10 7-(D-4-Hidroxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
tiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D- α -Formiloxifenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-2-Metil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-4-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
15 7-(D-3-Metil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-4-Metil-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
20 7-(D-2-Metoxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
7-(D-3-Metoxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico y
7-(D-4-Metoxi-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxilato dipotásico,
25 respectivamente.



EJEMPLO 28

Acido 7 β -(O-N-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)-
7 α -metoxi-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
4-carboxílico



Se calienta durante una hora a 85°C una mezcla de 549 mg (1 milimol) de ácido 7 β -(O-N-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacetamido)-7 α -metoxicefalosporánico, 84 mg (1 milimol) de bicarbonato sódico y 816 mg (4 milimoles) de sal disódica de 1-carboximetil-5-mercaptotetrazol en 5 ml de solución reguladora de fosfato 0,1M a pH 7,0. Después de enfriar, la mezcla se acidula hasta pH 1 con HCl diluido y se extrae tres veces con 30 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan y evaporan a presión reducida para dar un residuo oleoso que se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Wako-gel, C-200, 10 g). La columna se eluye con una mezcla 50:1 de cloroformo-metanol. El primer eluato (100 ml) contiene 0,30 g del mercaptano de partida. El segundo eluato (50 ml), que contiene el producto deseado, se trata con una pequeña cantidad de carbón y se evapora a presión reducida para dar el producto del título en forma de polvo amorfo (140 mg, 22 %), p.f. 110-120°C (desc.).

IR : $\sqrt{\text{KBr}}$ max 3600-2400, 1780, 1690, 1520, 1385, 1250, 1160 cm⁻¹.

1 UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 246 nm (ϵ 6300), 274 nm (ϵ 6700).

5 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{DMSO-d}_6}$ 1,35 (9H, s, t-Bu-H), 3,38 (3H, s, OCH₃), 3,65 (2H, s, CH₂CO), 4,13 (1H, d, 14 Hz, 3-H), 4,16 (2H, d, 6 Hz, singlete con D₂O, CH₂N), 4,50 (1H, d, 14 Hz, 3-H), 5,01 (1H, s, 6-H), 5,26 (2H, s, CH₂CO del tetrazol), 7,20 (4H, s, H fenilico), 9,20 (1H, s, CONH, desaparece por adición de D₂O).

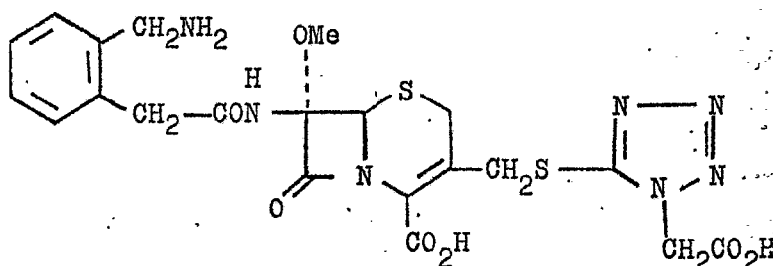
10 Análisis para C₂₆H₃₁N₇O₉S₂·2H₂O:

Calculado : C, 45,54; H, 5,14; N, 14,30

Encontrado: C, 45,71, H, 4,51, N, 13,65,
45,73; 4,42; 13,91.

EJEMPLO 29

15 Acido 7 β -(O-Aminometilfenilacetamido)-7 α -metoxi-3-(1-carboxi-
metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico



25 Se agita a la temperatura ambiente, durante 20 minutos, una mezcla fría de 120 mg (0,18 milimoles) del producto obtenido en el Ejemplo 28 y 0,3 ml de ácido trifluoracético (TFA) para dar una solución viscosa. Por adición de 20 ml de éter a la solución se obtiene la sal de TFA del producto, que se recoge por filtración y se disuelve en 20 ml de una mezcla 50:1 de acetonitrilo-agua. La solución se trata con una pequeña cantidad de carbón. Se añade gota a gota al filtrado, con agitación, una mezcla 1:2 de NH₄OH concentrado y acetoni-

30

1 trilo, hasta que deja de precipitar. La goma precipitada se
recoge y tritura con 20 ml de acetonitrilo para dar el pro-
ducto del título que se recoge por filtración, se lava con
5 ml de acetonitrilo y se seca. Rendimiento: 62 mg (63 %),
5 p.f. 185-190°C (desc.).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3600-2600, 1700, 1605, 1380, 1300, 1110,
1085 cm^{-1} .

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaHCO}_3 \text{ 1\%}}$ 238 nm (ϵ 8300), 270 nm (ϵ 9100).

Análisis para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 45,15; H, 4,23; N, 17,55

Encontrado: C, 45,26; H, 4,81; N, 18,51

10

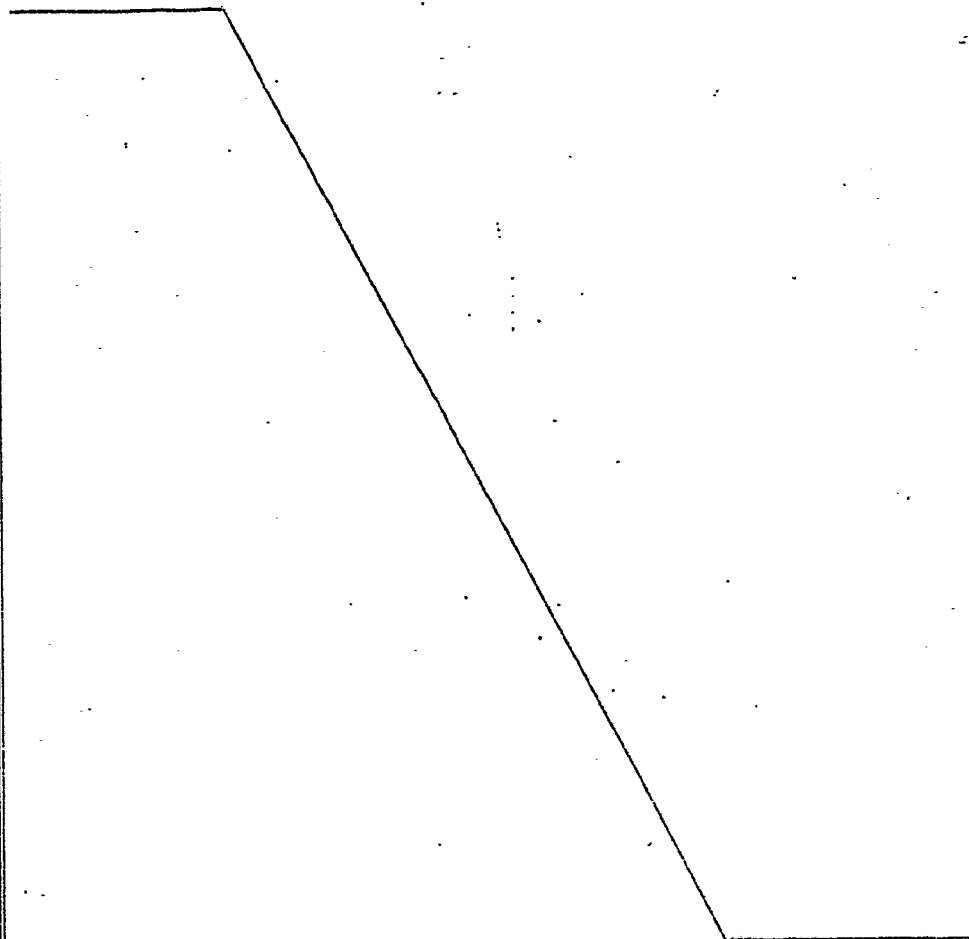
En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

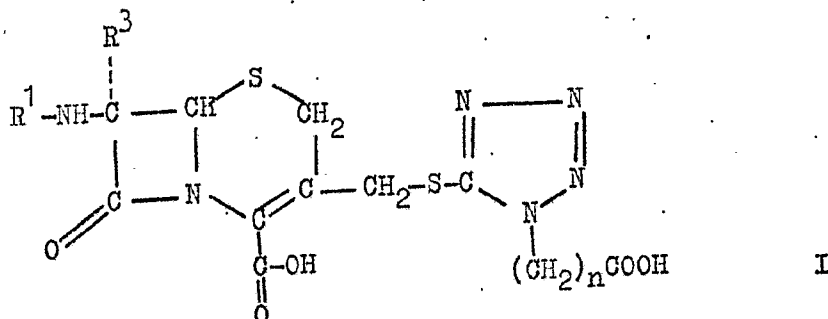
25

30

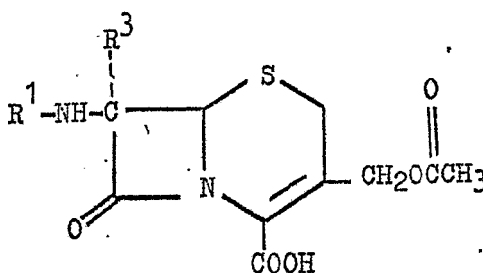


REIVINDICACIONES

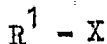
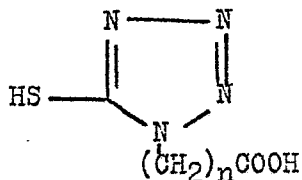
1. Un procedimiento para la preparación de nuevas cefalosporinas de fórmula:



10 donde R¹ es acilo o hidrógeno, R³ es hidrógeno o metoxi y n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive, o un éster o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo u otro derivado, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



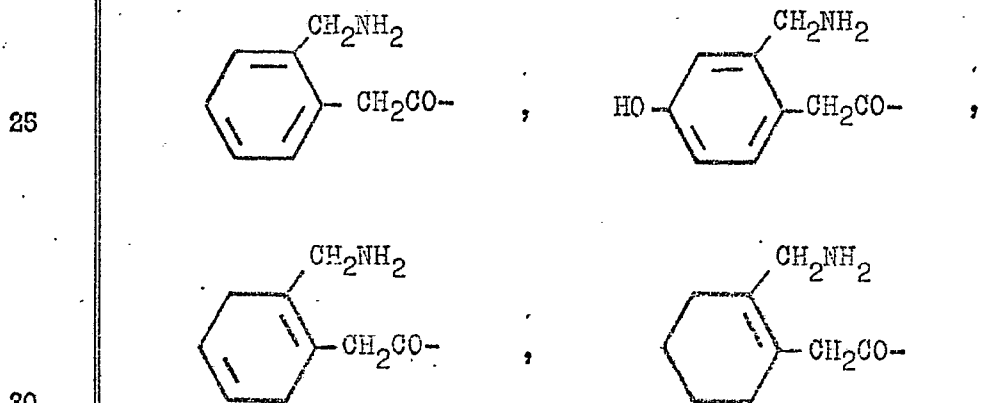
25 donde R¹ es hidrógeno o acilo, y R³ es el definido anteriormente, o una sal o un éster u otro derivado fácilmente hidrolizable del mismo, con un compuesto de fórmula:



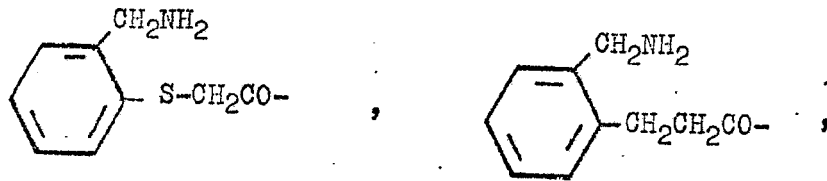
1 donde X es haluro o un equivalente funcional del mismo y R¹
es acilo, que, cuando el grupo acilo contiene un grupo amino
o hidroxilo libre, dichos grupos están bloqueados por grupos
protectores convencionales y posteriormente son separados para
5 dar un compuesto de fórmula I y, si se desea, convertir en el
ácido libre, sal o éster fácilmente hidrolizable resultante
de un compuesto de fórmula I, el compuesto resultante cita-
do en el éster o sal no tóxica y farmacéuticamente acepta-
ble correspondiente del mismo y, si se desea, convertir en
10 la sal o éster fácilmente hidrolizable resultante de un com-
puesto de fórmula I, dicho compuesto en el ácido libre corres-
pondiente de fórmula I, y opcionalmente tratar cualquiera
de los compuestos resultantes con benzaldehído, salicilalde-
hído.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el ácido libre resultante de fórmula I se convierte en un
éster seleccionado entre el grupo formado por los ésteres
pivaloiloximetílico, acetoximetílico, metoximetílico, aceto-
nílico, fenacílico, p-nitrobencílico, β,β,β-tricloroetílico,
20 3-ftalidílico o 5-indanil-oxi.

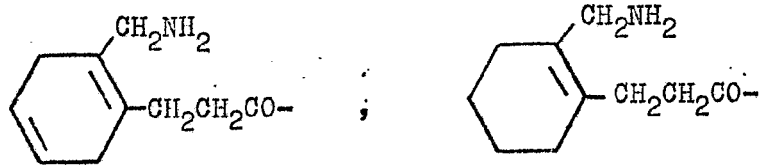
3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2, donde R³ es hidrógeno, R¹ responde a la fórmula:



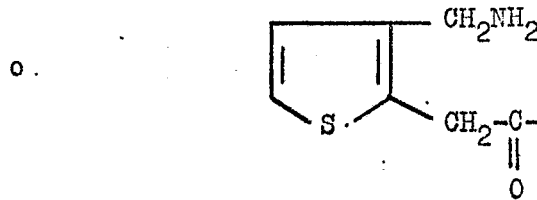
1



5



10



15

y n es 1 a 4 y, si se desea, convertir el compuesto resultante en la correspondiente base de Schiff de benzaldehído o de salicilaldehído.

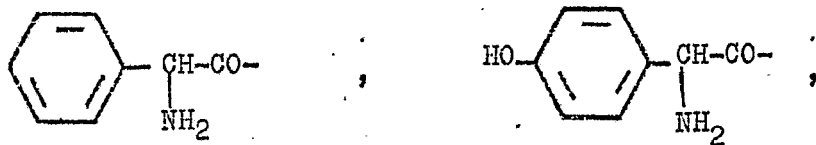
20



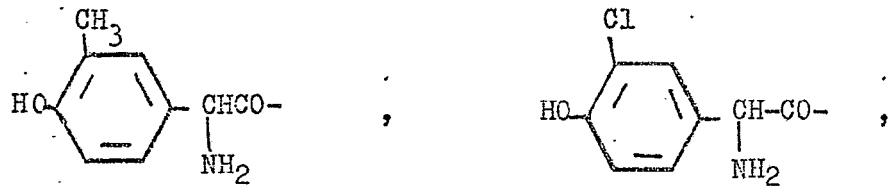
25

5. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 2, donde R¹ tiene la configuración D(-) y responde a la fórmula

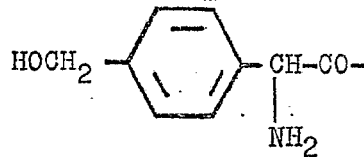
30



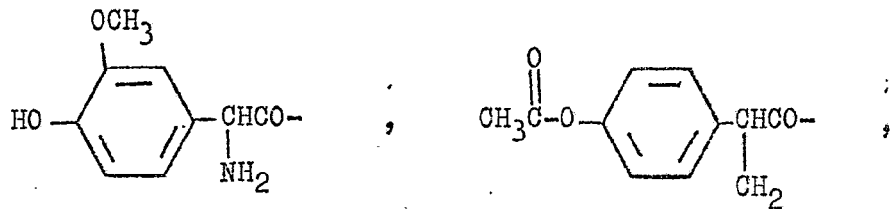
1



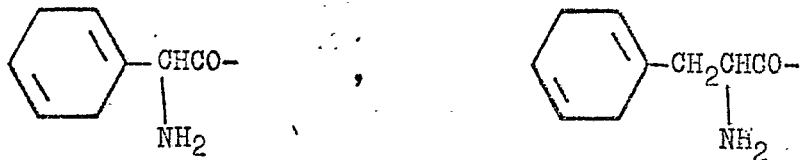
5



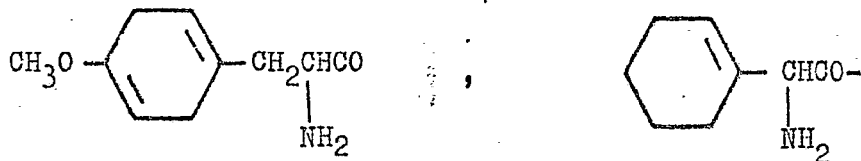
10



15



20



25



30

n es 1 y R³ es hidrógeno y, si se desea, tratar el compuesto

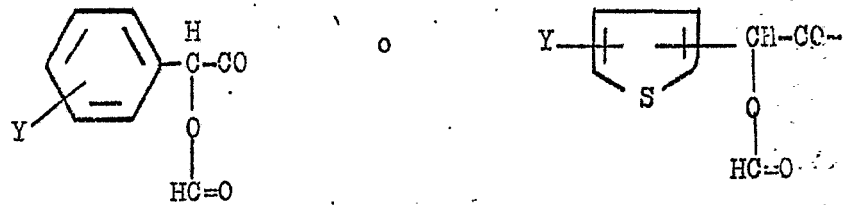
1 resultante con acetaldehído o acetona para formar los correspondientes derivados del mismo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R^1 es D-(-)- α -aminofenilacetilo.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R^1 es D-(-)- α -amino-p-hidroxifenilacetilo.

8. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde R^1 es D-(-)- α -amino-p-acetoxifenilacetilo.

10 9. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R^3 es hidrógeno, R^1 tiene la configuración D-(-) y es de fórmulas

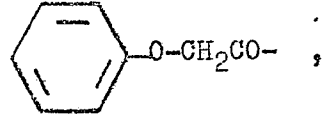
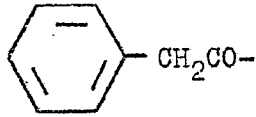


25 donde Y es hidrógeno, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, amino, nitro, hidroxilo, alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi inferior de 1 a 4 átomos de carbono y n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive.

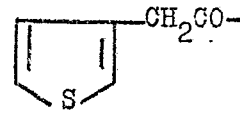
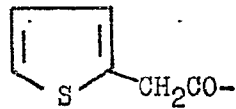
10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde R^1 es D-(-)- α -hidroxifenilacetilo o D-(-)- α -formiloxifenilacetilo.

30 11. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R^3 es hidrógeno, R^1 tiene la estructura.

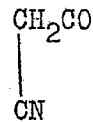
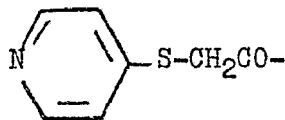
1



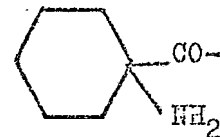
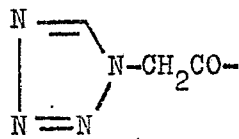
5



10



15



20



y n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde n es 1 y R¹ es fenilacetilo.

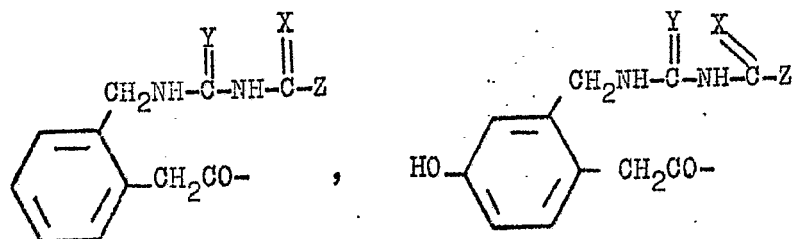
25

13. Un procedimiento según la reivindicación 11, donde n es 1 y R¹ es fenoxiacetilo.

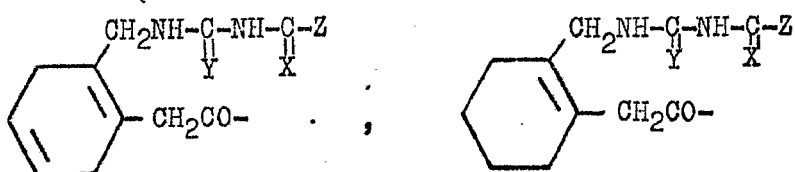
14. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R³ es hidrógeno y R¹ tiene la estructura

30

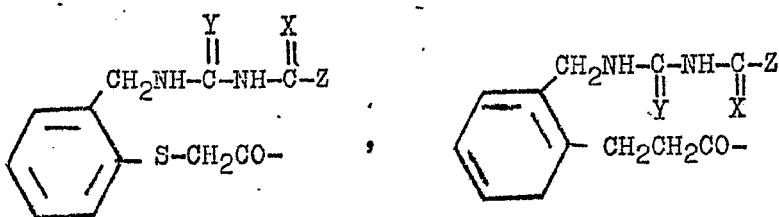
1



5

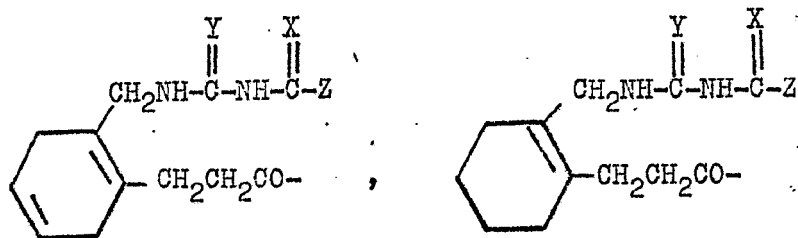


10

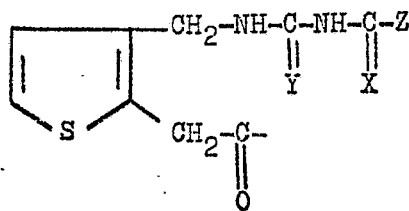


15

20

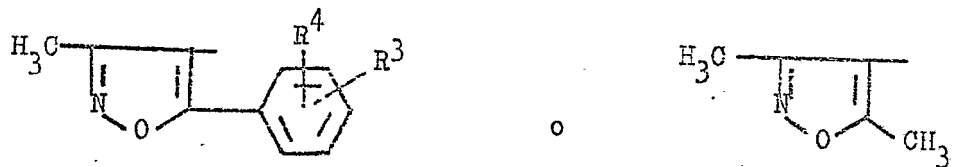
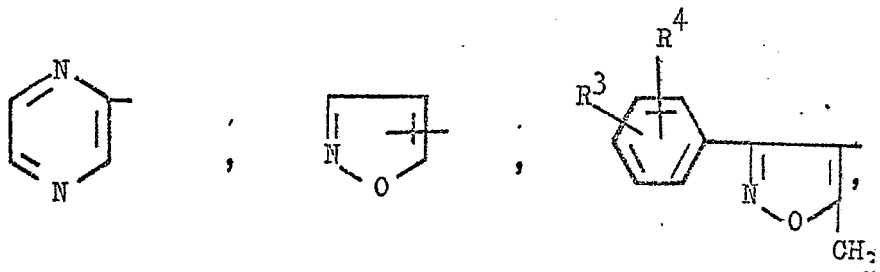
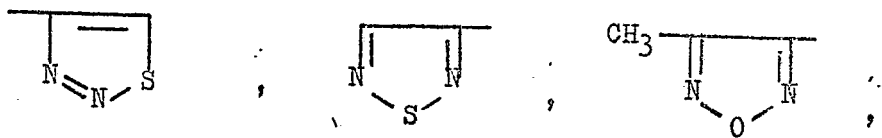
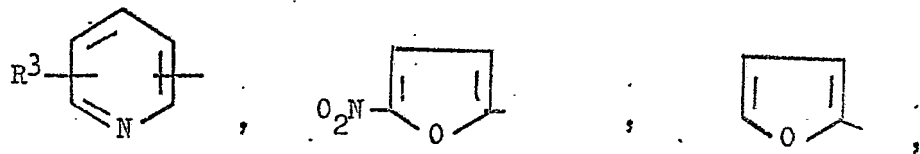


25



30

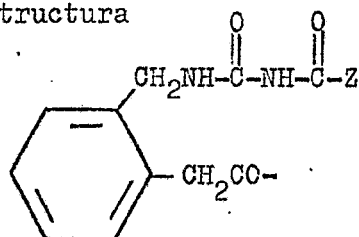
1 donde X representa oxígeno o amino, Y representa oxígeno o
azufre y Z representa amino, alquilo inferior, cicloalquilo
de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior,
5 diclorometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6
átomos de carbono,



1 m es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de
 los grupos R³ y R⁴ es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)-
 amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alqui-
 5 lo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo,
 flúor o trifluormetilo y n es un número entero de 1 a 4
 ambos inclusive.

15 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, don-
 de Z es fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo o 5-nitro-2-
 furilo.

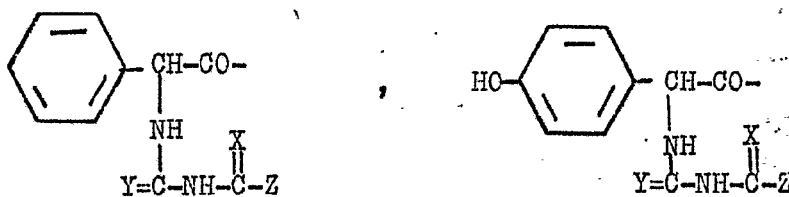
10 16. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 o
 15, donde R¹ tiene la estructura



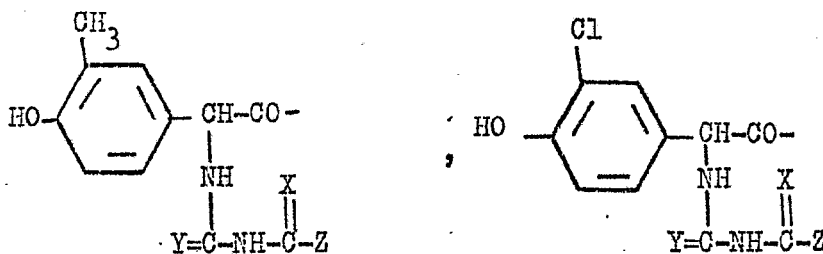
15

17. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
 2, donde R¹ tiene la configuración D-(-) y es de fórmula

20

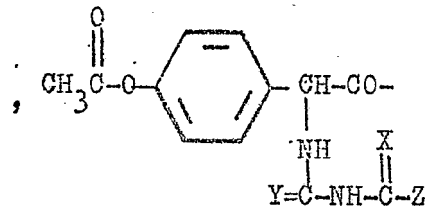
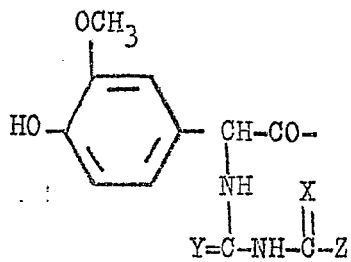


25

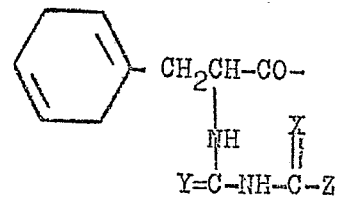
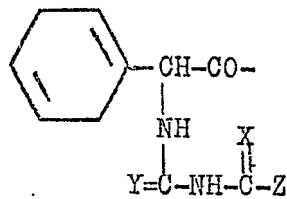


30

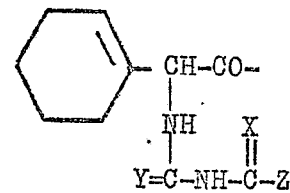
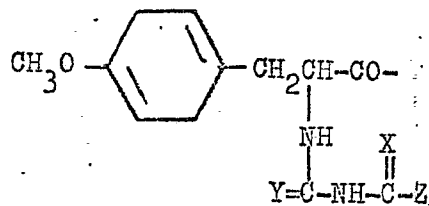
1



5

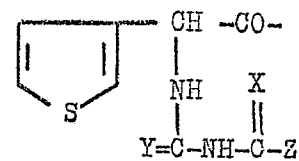
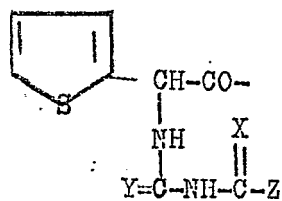


10



15

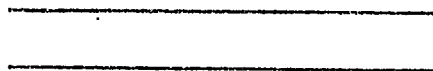
20



25

donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa amino, alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, tirclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

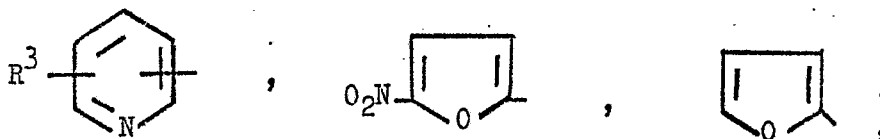
30



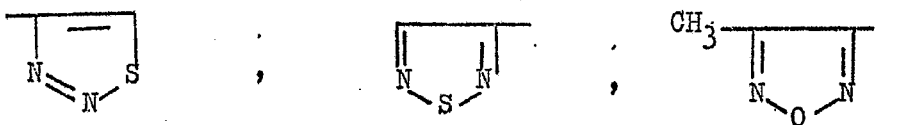
1



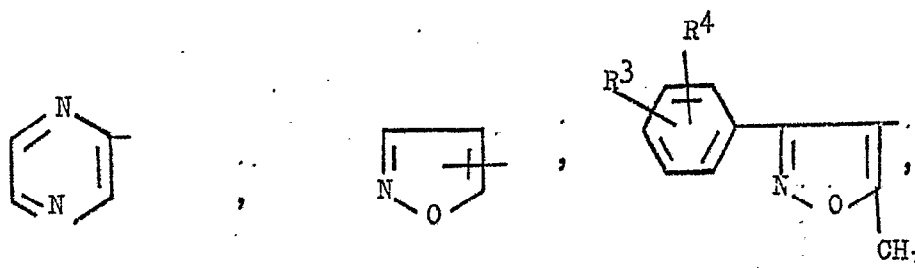
5



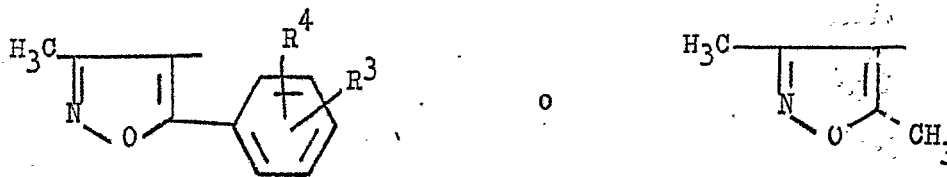
10



15



20



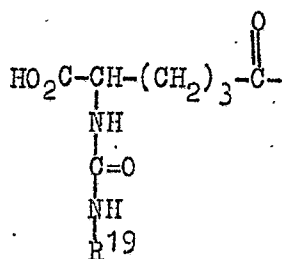
25

m es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de los grupos R^3 y R^4 es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluorometilo; R^3 es hidrógeno y n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive.

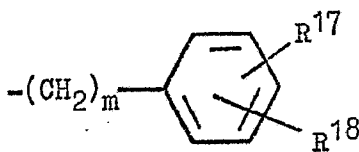
30

1 donde m es un número entero de 1 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son iguales
o diferentes y cada uno de ellos representa H, Cl, Br, F, NO₂,
alquilo inferior o alcoxi inferior y n es un número entero
de 1 a 4 inclusive.

5 22. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2, donde R³ es hidrógeno, R¹ responde a la fórmula

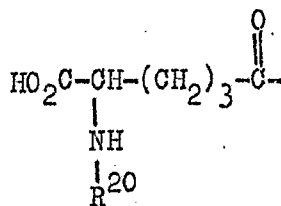


15 donde R¹⁹ es alquilo inferior o un grupo de fórmula

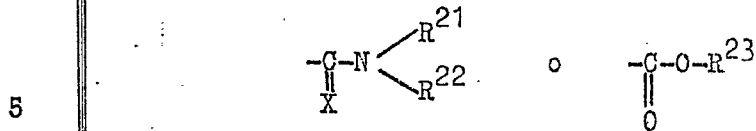


20 donde m es un número entero de 0 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son iguales
o diferentes y cada uno de ellos representa H, Cl, Br, F,
NO₂, alquilo inferior o alcoxi inferior y n es un número ente-
ro de 1 a 4 ambos inclusive.

25 23. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2 donde R³ es hidrógeno, R¹ responde a la fórmula

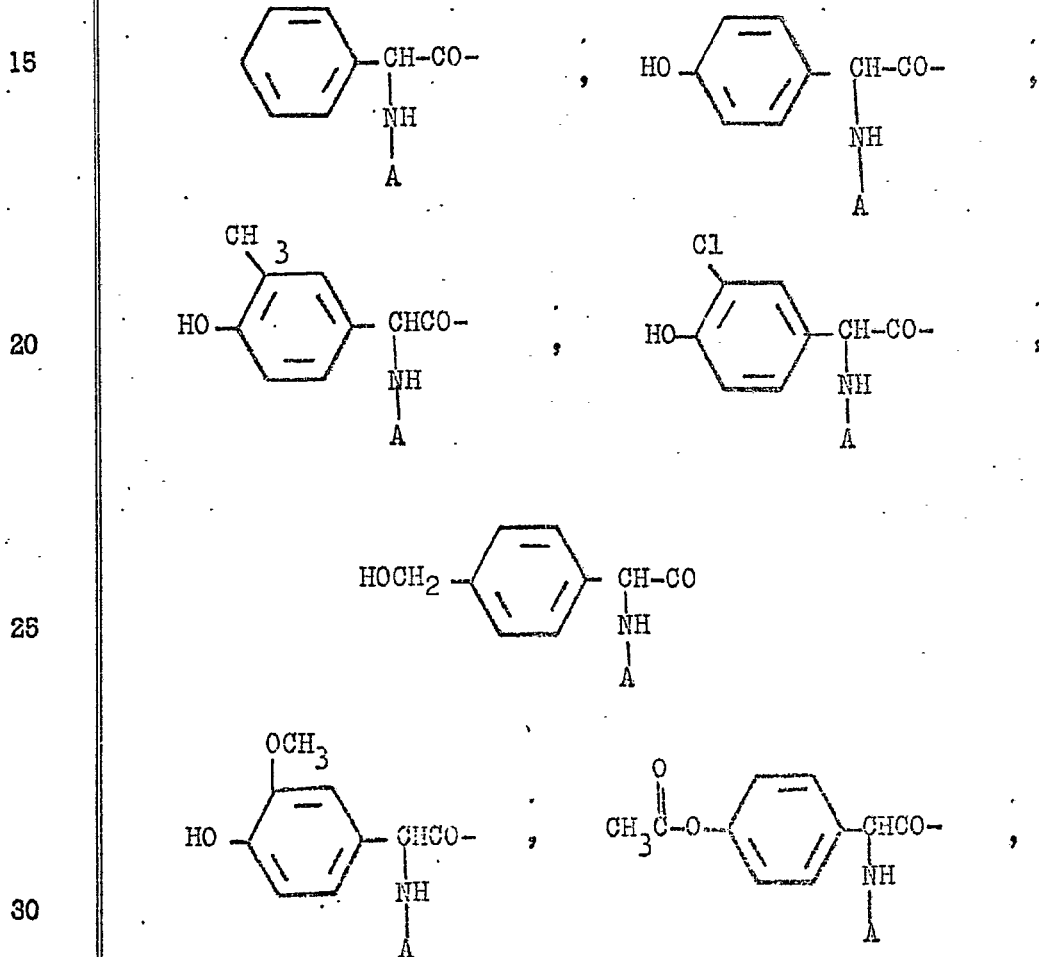


1 donde R²⁰ es α -halo- o α, α -dihalo-alcanoilo C₂-C₄ o R²⁰ es N-isoborniloxicarbonilo o R²⁰ es un grupo de fórmula

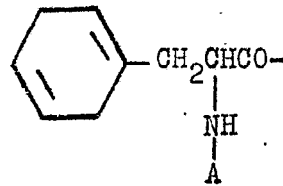
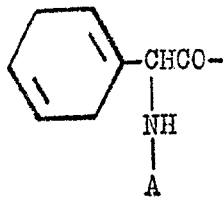


10 donde R²¹ y R²² son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, halofenilo, toliilo, alcoxi(inferior)fenilo o naftilo, X es oxígeno o azufre y R²³ es alquilo inferior o bien R²⁰ es hidrógeno y n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive.

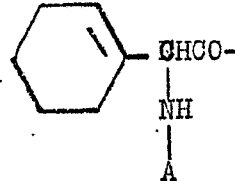
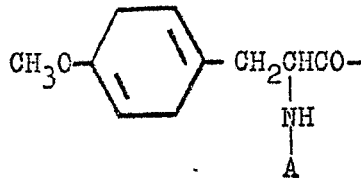
24. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R³ es hidrógeno, R¹ tiene la configuración D en el átomo de carbono α y responde a la fórmula



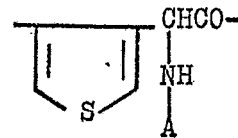
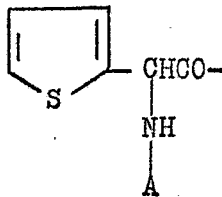
1



5

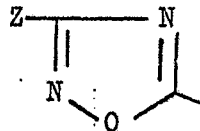


10



15

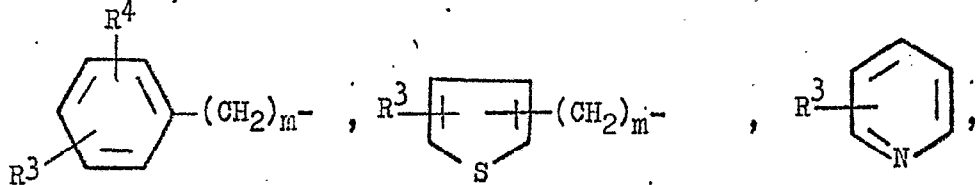
donde A representa



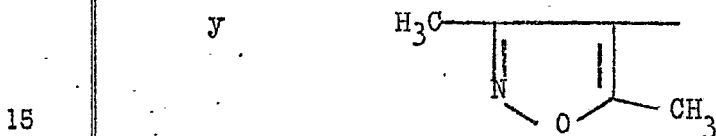
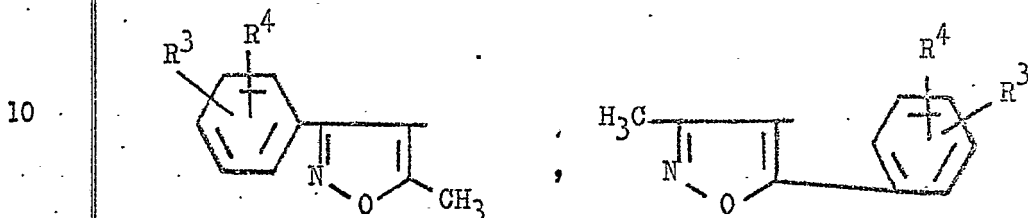
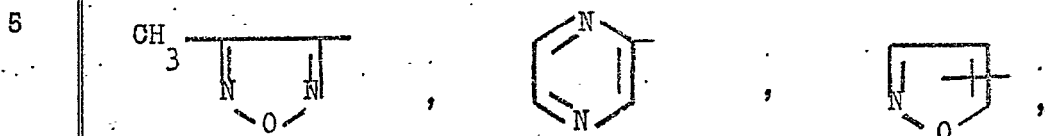
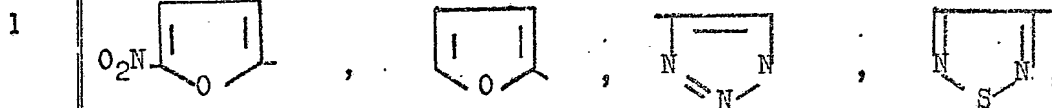
20

donde Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

25



30



20

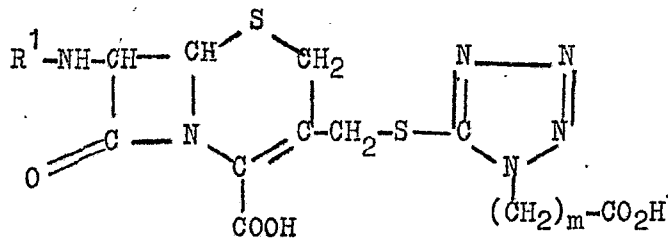
m es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada uno de los grupos R^3 y R^4 es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)amino, alcancil(inferior)amino, alcancil(inferior)oxi, alquilo inferior (que comprende grupos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono inclusive) alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluormetilo y n es un número entero de 1 a 4 inclusive.

25

25. Un procedimiento según la reivindicación 24, donde Z es p-hidroxifenilo, fenilo, 2-furilo, 2-tienilo o 3-tienilo.

30

26. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2,



1
5
donde R³ es hidrógeno, n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive y R¹ representa fenilacetilo,

o-, m- y p-fluorfenilacetilo,

10 o-, m- y p-nitrofenilacetilo,

o-, m- y p-guanidino-fenilacetilo,

o-, m- y p-acetoxifenilacetilo,

o-, m- y p-metoxifenilacetilo,

o-, m- y p-metilfenilacetilo,

15 o-, m- y p-hidroxifenilacetilo,

N,N'-bis-(2-cloroetil)aminofenilpropionilo,

tien-2-acetilo,

tien-3-acetilo,

4-isoxazolilacetilo,

20 1-ciclohexenilacetilo,

1,4-ciclohexadienilacetilo,

piridilacetilo,

sidnonacetilo,

25 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-acetilo,

cianoacetilo,

(3,5,7-triaza-1-azonia-1-adamantil)acetilo,

m-aminopiridinioacetilo,

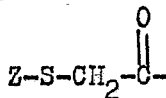
o-, m- y p-(2'-aminoetoxi)fenilacetilo,

30 4,5-dimetoxicarbonil-1,2,3-triazol-1-il-acetilo,

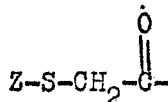
- 1 4-ciano-1,2,3-triazol-1-il-acetilo,
imidazol-(1)-acetilo,
m- y p-aminometilfenilacetilo,
α-amino-2,4,6-cicloheptatrienil-acetilo,
- 5 alcoxi (inferior) carbonilacetilo,
cianoacetilo,
hexanoílo,
heptanoílo,
octanoílo,
- 10 butiltioacetilo,
trifluormetiltioacetilo,
aliltioacetilo,
fenoxiacetilo,
2-fenoxi-2-fenilacetilo,
- 15 2-fenoxipropionilo,
2-fenoxibutirilo,
benciloxi carbonilo,
2-metil-2-fenoxipropionilo,
- 20 p-cresoxiacetilo,
p-metiltiofenoxiacetilo,
S-feniltioacetilo,
S-clorofeniltioacetilo,
S-fluorfeniltioacetilo,
- 25 piridiltioacetilo,
S-benciltioacetilo,
p-aminometilfeniltioacetilo,
cianometiltioacetilo,
4-piridiltioacetilo,
- 30 S-benciltiopropionilo,

- 1 benzoílo,
- aminobenzoílo,
- 4-isoxazolil-carbonilo,
- ciclopentanocarbonilo,
- 5 sidnoncarbonilo,
- naftoílo,
- 2-etoxinaftoílo,
- quinoxalinil-carbonilo,
- 3-carboxi-2-quinoxalinilcarbonilo,
- 10 2,6-dimetoxibenzoílo,
- 2-bifenilcarbonilo,
- 2-metilaminobenzoílo,
- 2-carboxibenzoílo,
- 3-fenil-5-metilisoxazol-4-il-carbonilo,
- 15 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo o
- 3-2',6'-diclorofenil-5-metilisoxazol-4-ilcarbonilo.

27. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive, R³ es hidrógeno y R¹ es

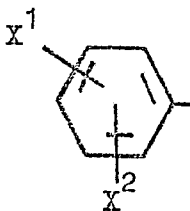


donde Z es aminoalquilo inferior, N-alquil(inferior)aminoalquilo inferior o N,N-dialquil(inferior)aminoalquilo inferior; o bien R¹ es

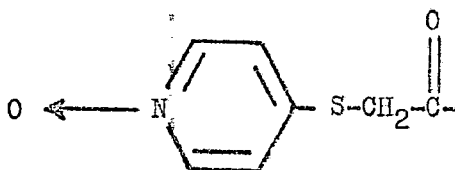


donde Z es aminofenilo, aminofenilalquilo inferior, N-alquil(inferior)aminofenilo, N,N-dialquil(inferior)aminofenilo, N-alquil(inferior)aminofenilalquilo inferior, N,N-dialquil(inferior)aminofenilalquilo inferior, fenilaminoalquilo inferior

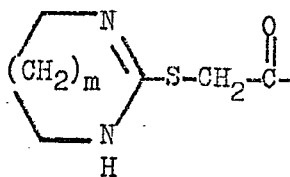
1 fenilalquil(inferior)aminoalquilo inferior, fenil(sustituído)
 aminoalquilo inferior o fénil(sustituído)alquil(inferior)ami-
 noalquilo inferior, donde fenilo(sustituído) se define como
 un grupo de fórmula



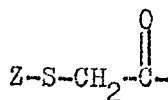
10 donde X¹ y X² son iguales o diferentes y están seleccionados
 entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro, bromo,
 alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, trifluormeti-
 lo y fenilo; o bien R¹ es



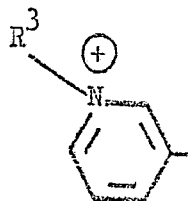
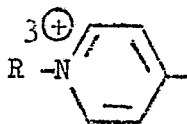
o bien R¹ es



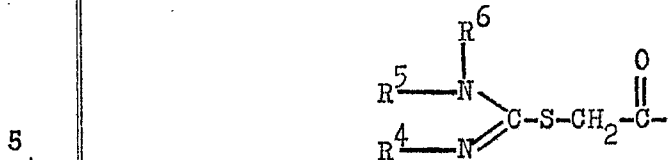
donde m es 1 o 2; o bien R¹ es



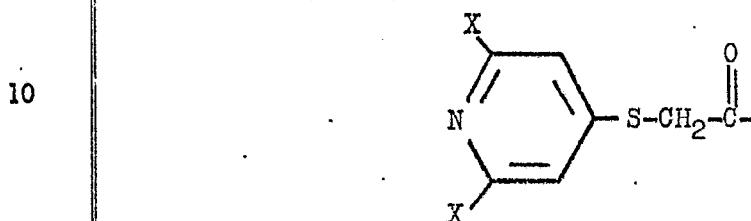
donde Z es un radical de fórmula



1 donde R³ es alquilo inferior, alqueno inferior o alquino inferior inferior; o bien R¹ es



en cuya fórmula R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos alquilo inferior, alquino inferior, alqueno inferior o cicloalquilo inferior y R⁵ puede ser también hidrógeno; o bien R¹ es



donde X es flúor o cloro; o bien R¹ es



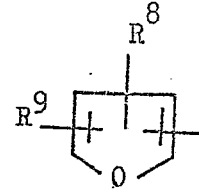
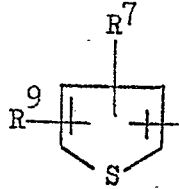
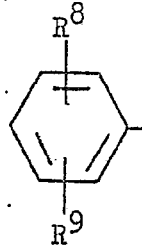
donde X es oxígeno o azufre; B representa dialquil(inferior)-amino donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes, piperidino, metilpiperidino, dimetilpiperidino, pirrolidino, metilpirrolidino, dimetilpirrolidino, morfolino, metilmorfolino, dimetilmorfolino, N'-alquil(inferior)piperazino, N'-alquil(inferior)metilpiperazino, N'-alquil(inferior)dimetilpiperazino, trimetilenimino, hexametenimino o un radical de fórmula



donde x es 0, 1, 2 o 3, R⁷ es alquilo inferior y Ar es un radical de fórmula

30

1



5

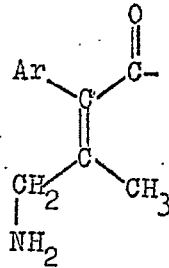


10

donde R^8 y R^9 son cada uno de ellos hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

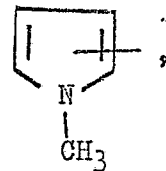
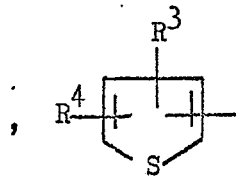
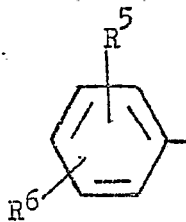
28. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R^3 es hidrógeno, R^1 responde a la fórmula

15

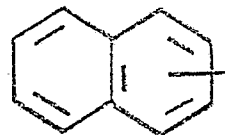
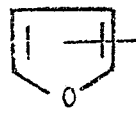


donde Ar es

20



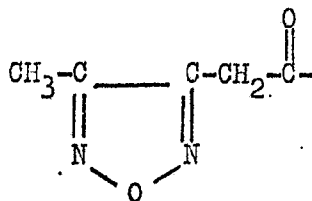
25



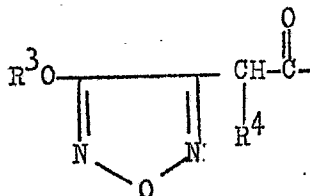
30

1 donde R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos hidrógeno, flúor, cloro,
metoxi o metilo y R³ y R⁴ son cada uno de ellos hidrógeno,
bromo o cloro y n es un número entero de 1 a 4 ambos inclu-
sive.

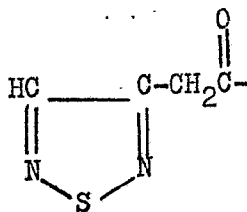
5 29. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2, donde n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive, R³
es hidrógeno y R¹ es



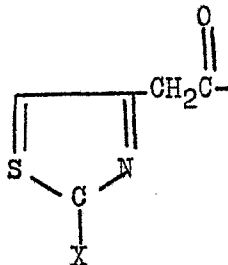
o bien R¹ es



20 donde R³ y R⁴ son cada uno de ellos un miembro seleccionado
entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; o
bien R¹ es

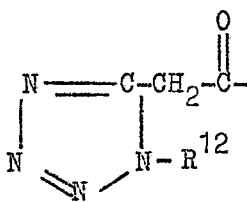


o bien R¹ es

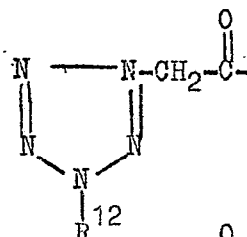


30 donde X representa un miembro seleccionado entre el grupo for-
mado por hidrógeno y alquilo inferior; o bien R¹ es

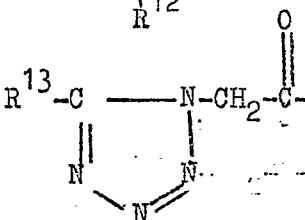
1



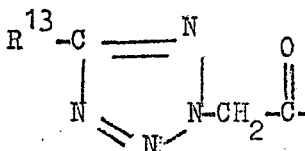
5



10



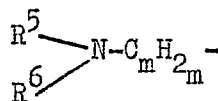
15



20

donde R¹² es hidrógeno o alquilo inferior; R¹³ es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, carboximetoxi, alquil(inferior)sulfonilo, fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi y radicales de fórmula

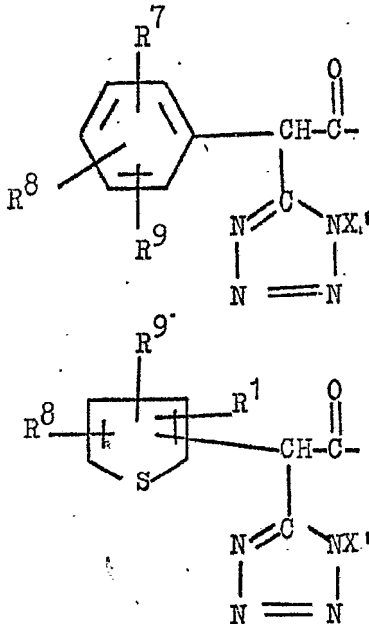
25



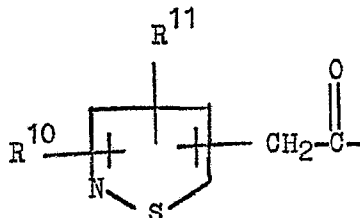
30

donde R⁵ y R⁶ representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono inclusive y, cuando están unidos a >N-, constituyen un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo fórmula

1 do por pirrolidino, piperidino, morfolino, 1,2,5,6-tetrahidro
piridino, N-alkil(inferior)piperazino y hexamtilenimino y
m es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive; o bien R¹ es



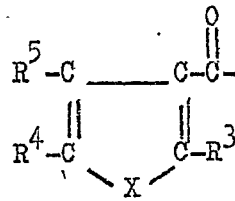
20 donde R⁷, R⁸ y R⁹ representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, nitro,
dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil-
(inferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfami-
lo, cloro, yodo, bromo, flúor y trifluorometilo; X y X' son
iguales o diferentes y cada uno de ellos representa hidró-
geno; o bien R¹ es



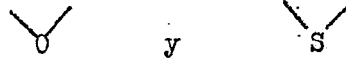
donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno de ellos un miembro se-

1 leccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bro-
mo, yodo y metilo.

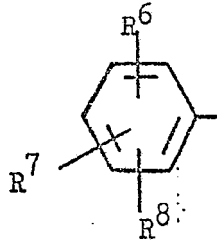
30. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o
2, donde n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive, R³
5 es hidrógeno y R¹ es



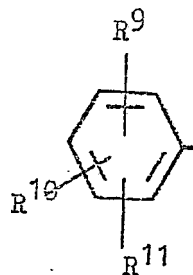
10 donde X es un radical divalente seleccionado entre el grupo
formado por



15 donde R³ y R⁴ representan cada uno de ellos un miembro selec-
cionado entre el grupo formado por alquilo inferior, cloro,
bromo y el radical de fórmula

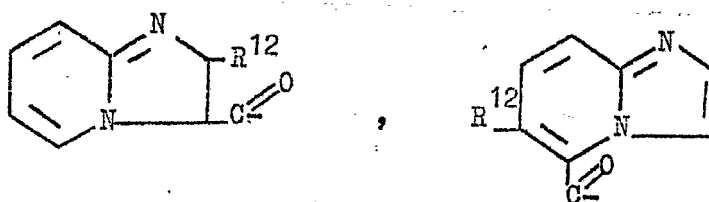
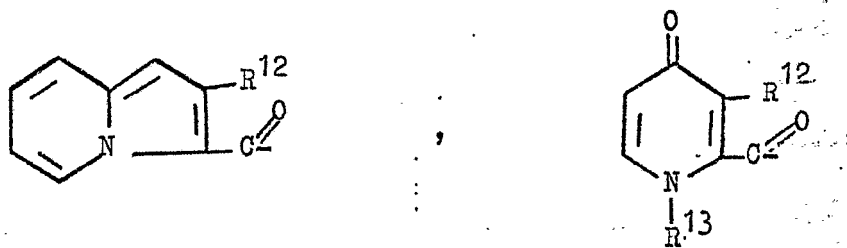
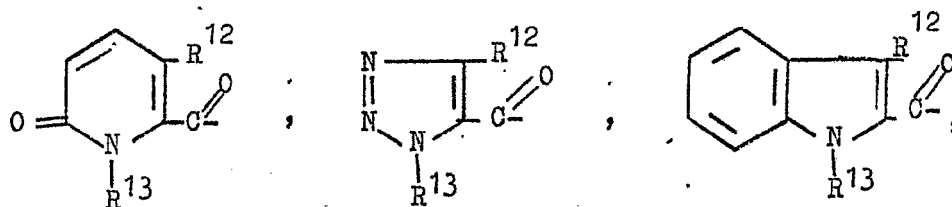
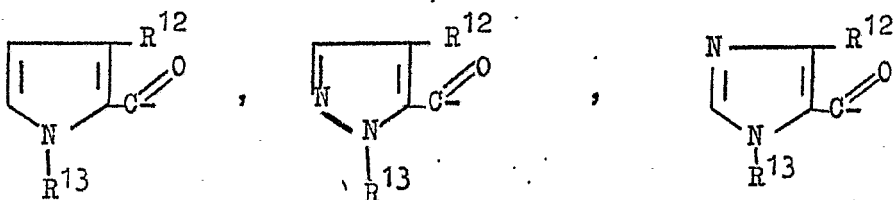


20 donde R⁶, R⁷ y R⁸ representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor,
bromo y cloro y R⁵ representa un miembro seleccionado entre
25 el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y el radical
de fórmula

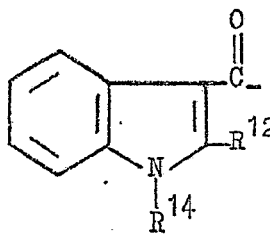
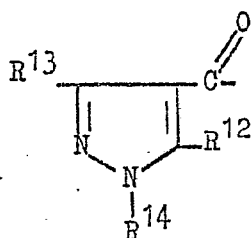


30

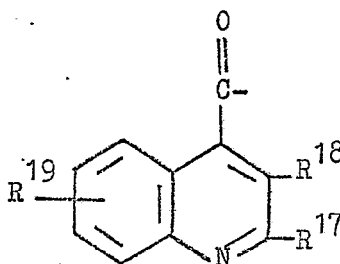
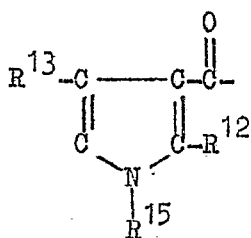
1 donde R^9 , R^{10} y R^{11} representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno; flúor,
bromo y cloro y, cuando están unidos entre sí como grupo
benzo, R^4 y R^5 representan cada uno de ellos vinilo; o bien
5 R^1 es



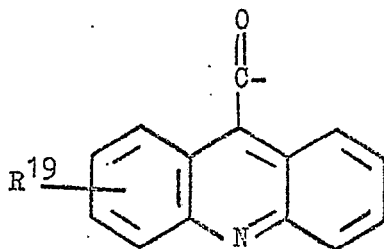
1



5



10

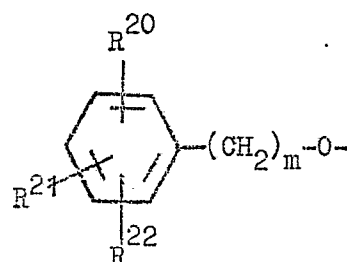
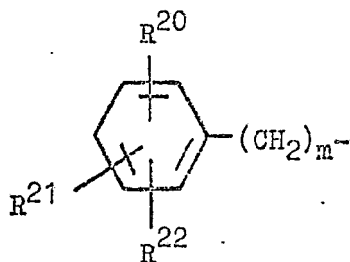


15

20

donde R¹² y R¹³ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)amino, cloro, bromo, yodo, flúor, hidroxí, alquil(inferior)tic, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, alcoxi(inferior)carbonilo, mercapto, alquil(inferior)sulfonilo, alcanoil inferior, alcanoil(inferior)oxi y los tres radicales de fórmulas

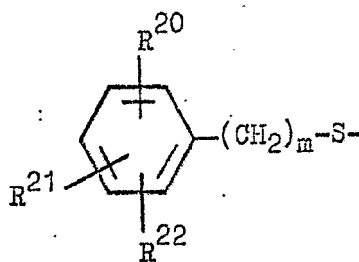
25



30

1

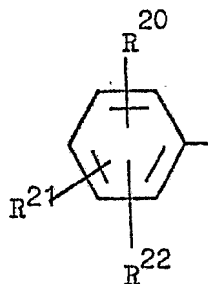
y



5

donde m es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y R²⁰, R²¹ y R²² representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, bromo, cloro, yodo, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, nitro y amino; R¹⁴ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y el radical de fórmula

10



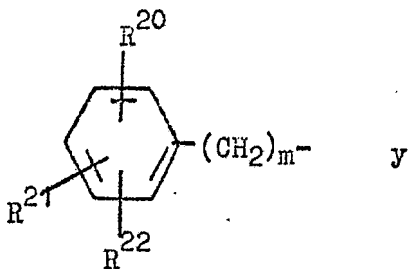
15

donde R²⁰, R²¹ y R²² tienen el significado dado anteriormente; R¹⁵ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; R¹⁶ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y el grupo R¹² definido anteriormente; R¹⁷ y R¹⁸ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, yodo, flúor, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo y los dos radicales de fórmula

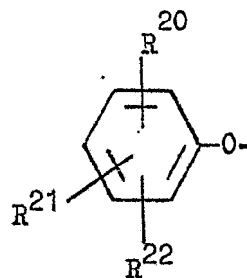
20

25

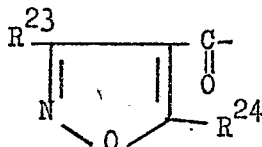
30



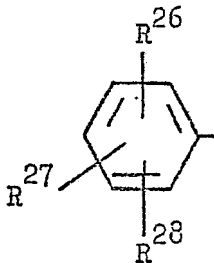
y



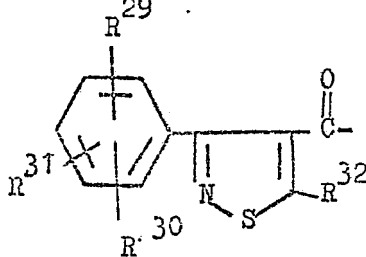
1 donde m es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y R²⁰,
R²¹ y R²² tienen el significado dado anteriormente; y R¹⁹ re-
5 presenta un miembro seleccionado entre el grupo formado por
hidrógeno y el grupo R¹⁷ definido anteriormente; o bien R¹ es



10 donde R²³ y R²⁴ representan cada uno de ellos un miembro se-
leccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, al-
quil(inferior)tio, benciltio, ciclohexilo, ciclopentilo, ci-
cloheptilo, bencilo, estirilo, feniletilo, fenilpropilo, fu-
rilo, tienilo, naftilo y un miembro seleccionado entre el
15 grupo formado por un radical de fórmula

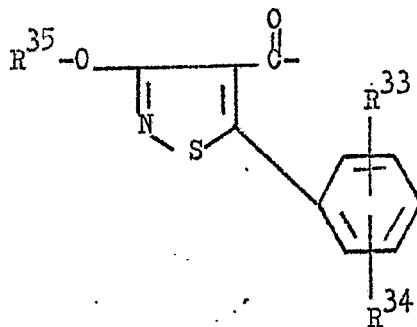
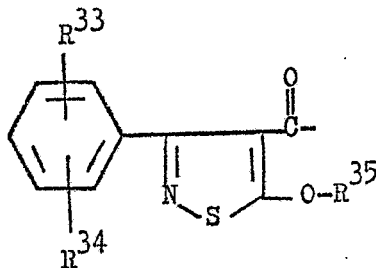


20 donde R²⁶, R²⁷ y R²⁸ representan cada uno de ellos un miem-
bro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor
cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi
inferior, nitro, metilsulfonilo, ciano, dialquil(inferior)ami-
25 no y metilmercapto; o bien R¹ es



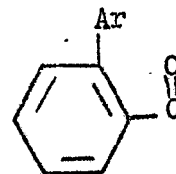
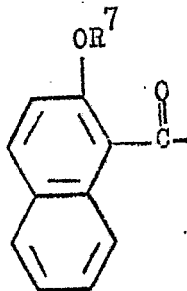
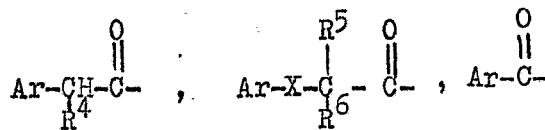
30

1 donde R²⁹, R³⁰ y R³¹ representan hidrógeno, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, flúor, metilsulfonilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R³² representa alquilo inferior; o bien R¹ es

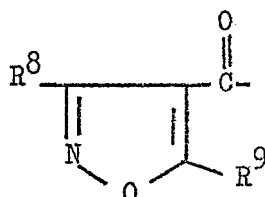


15 donde R³³ y R³⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluorometilo y R³⁵ representa alquilo inferior.

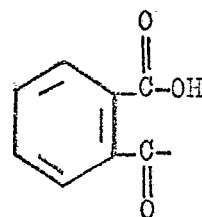
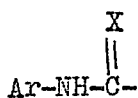
20 31. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde R³ es hidrógeno, R¹ tiene las fórmulas



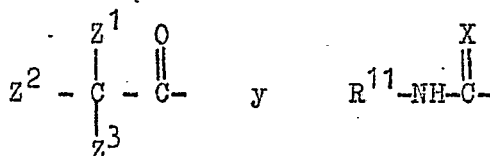
1



5



10



15

20

25

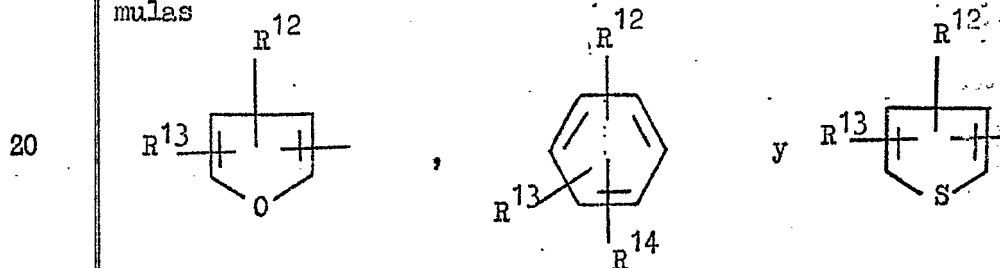
30

donde R⁴ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, amino, carbobenzoxiamino, fenilo, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi y alcoxi inferior; X representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre; R⁵ y R⁶ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo y alquilo inferior; R⁷ representa alquilo inferior; R⁸ y R⁹ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alquil(inferior)tio, benciltio, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, furilo, tienilo, naftilo y Ar-; R¹⁰ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, cicloalquilamino de 3 a 7 átomos de carbono inclusive, alilamino, dialilamino, fenilalquil(inferior)amino, morfolino, alquil(inferior)amino,

1 pirrolidino, alquil(inferior)pirrolidino, dialquil(inferior)
pirrolidino, N,N-hexametilenimino, piperidino, alquil(infe-
rior)piperidino, dialquil(inferior)piperidino, 1,2,5,6-tetra-
5 hidropiridino, N-alquil(inferior)piperazino, N-alquil(infe-
rior)piperazino, N-fenilpiperazino, N-alquil(inferior)alquil-
(inferior)piperazino, N-alquil(inferior)-di-alquil(inferior)-
piperazino, furfurilamino, tetrahidrofurfurilamino, N-alquil-
(inferior)-N-furfurilamino, N-alquil-N-anilino y alcoxi(infe-
rior)anilino; Z¹, Z² y Z³ representan cada uno de ellos un
10 miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo infe-
rior y Ar-; R¹¹ representa un miembro seleccionado entre el
grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo inferior,
naftilo, bencilo, fenetilo y

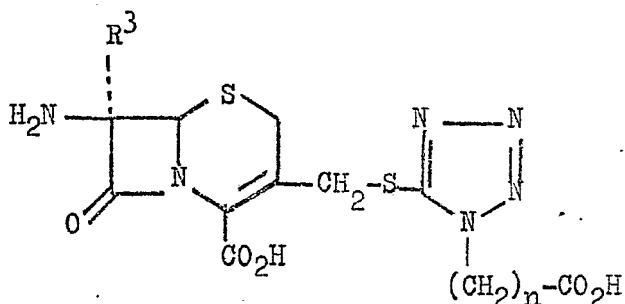


y Ar representa un radical monovalente de una de las fór-
mulas



25 donde R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno de ellos un miembro selec-
cionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo,
yodo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior y alcoxi infe-
rior pero solamente un grupo R puede representar fenilo; y n
es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive.

30 32. Un procedimiento según la reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto de fórmula



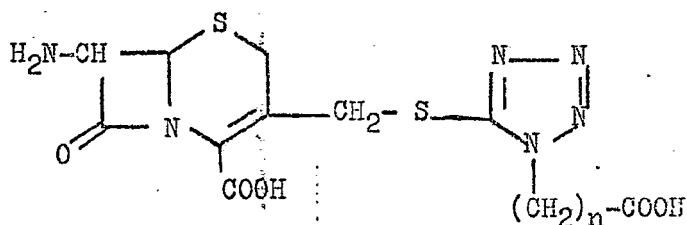
donde R^3 es hidrógeno o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos inclusive; o un éster o sal del mismo.

33. Un procedimiento según la reivindicación 32, donde n es un número entero de 1 a 4 ambos inclusive.

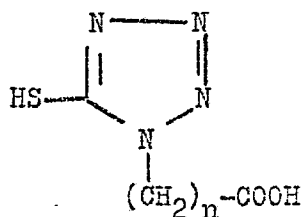
10 34. Un procedimiento según las reivindicaciones 32 y 33 donde n es 1 o la sal dipotásica o disódica del mismo.

35. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, donde R^3 es metoxi.

15 36. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula



donde n es de 1 a 9, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar ácido 7-aminocefalosporánico o una sal o un éster fácilmente hidrolizable o una base de Schiff del mismo, con un compuesto de fórmula



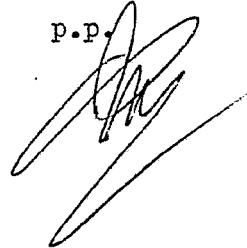
1 37. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de doscientas cuatro
páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 septiembre 1.975

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30