

19



442360

P.- 61.641

235058 Case  
5578  
CEPHEM COMPOUNDS

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de PFIZER INC.

entidad norteamericana

establecida en 235 East 42nd Street, Nueva York,  
Nueva York 10017, Estados Unidos  
de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN 3-METIL-4-  
-(5-TETRAZOLIL)- $\Delta^3$ -CEFEM"



5 Esta invención se relaciona con compuestos de cefem y la fabricación de los mismos. Más particularmente se relaciona con los sulfóxidos de 6-amino- y 6-(amino-N-prottegido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam y con un procedimiento para su conversión directa en los 7-(amino-N-prottegido)-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem, una clase de compuestos útil como antibióticos o como intermedios para los mismos.

10 La oxidación del ácido 6-aminopenicilánico o una penicilina, especialmente un éster de penicilina, en un sulfóxido ya ha sido conocida durante muchos años, y se han usado para su preparación una gran variedad de agentes oxidantes. Sykes y otros, The Chemistry of Penicillin, R. T. Clarke y otros, Ed., Princeton, University Press, Princeton, N.J. 1949, pp. 156, 927, 15 1008; Chow y otros., J. Org. Chem., 27, 1381 (1965); Essery y otros; J. Org. Chem. 30, 4388 (1965); Spry, J. Org. Chem. 37, 793 (1972); y la patente Norteamericana Número 3,275,626, expedida el 27 de septiembre de 1966.

20 La conversión de los sulfóxidos del éster de penicilina en ésteres de cefalosporina de desacetoxi mediante calentamiento de un sulfóxido de éster de penicilina bajo condiciones acídicas, por lo general en un medio solvente o líquido a temperaturas de aproximadamente 80°C., a 175°C., se describe en un número de 25

19



publicaciones y patentes: Morin y otros, J. Am Chem. Sec. 91, 1401 (1969); Cooper y otros., J. Am. Chem. Soc. 92, 2575 (1970); Cooper, J. Am. Chem. Soc. 92, 5010 (1920); patentes Norteamericanas Números 3,275,626; 3,591,585; 3,632,850; 3,647,787; 3,725,797 y 3,725,799. Las últimas dos patentes mencionadas emplean como sales catalizadores de ácido o complejos, una base de nitrógeno que tiene un PKb no menor de cuatro con un ácido ortofosfórico disustituido o un ácido sulfónico orgánico, respectivamente.

Los 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams (fórmula I) se ha encontrado que son intermedios valiosos y/o agentes antibacterianos. Dichos compuestos y su preparación se describen por Barth en las solicitudes de patente Norteamericana Números de Serie 407,097, 450,435 y 491,510, presentadas el 17 de octubre de 1973, el 12 de marzo de 1974 y el 24 de julio de 1974, respectivamente.

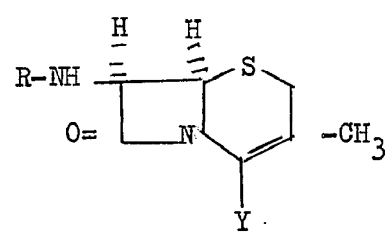
Los 7-acilamino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefems y las sales de los mismos son útiles como agentes antibacterianos y como intermedios para la producción de agentes antibacterianos. Además, los 7-amino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefems y ciertos 5(amino sustituido)-3-metil-3-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefems, en donde el substituyente en el grupo 7-amino es otro que



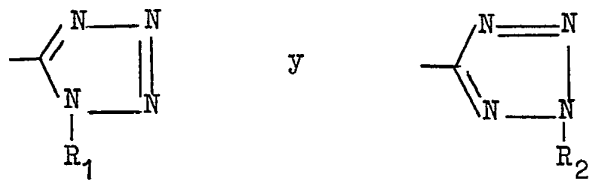
no sea un residuo de acilo, son también intermedios va-  
 liosos que conducen a la preparación de los 7-acilamino-  
 -3-substituído-5-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefems. Dichos com-  
 puestos se describen en la solicitud de la patente Norte  
 americana Número de Serie 508.634 presentada el 9-23-74.

Los usos biológicos y no biológicos de los te-  
 trazoles se han revisado recientemente por Benson,  
 "Heterocyclic Compounds", Elderfield, Ed. Volumen 8, Joh,  
 Wiley & Sons, Ind. New York, N.Y. 1967, Capítulo 1, mien-  
 tras que una recopilación de las referencias al cefem,  
 puede verse en las patentes Norteamericanas Números  
 3,766,175 y 3,766,176.

De conformidad con la invención se proporcio-  
 na un procedimiento para preparar un 3-metil-4-(5-tetra-  
 zolil)- $\Delta^3$ -cefem de la fórmula:



en donde Y se selecciona del grupo que consiste de:



19

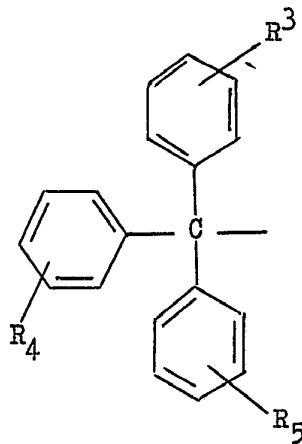


en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alcanoilxi etilo que tiene de cuatro a siete átomos de carbono, metoximetilo y ftalidilo;

5

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste de  $R_2$  y un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam;  $R$  se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno, 2,2,2-tricloroetoxicarbonylo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonylo, benciloxibencilo; (b) 2-fenilacetilo, 2-fenoxiacetilo, 2-amino-2-fenilacetilo; y (c)

10



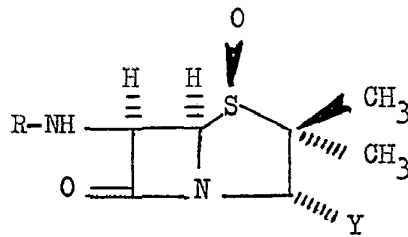
15

en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo,

20

caracterizado por calentar un sulfóxido de 6-amino- ó amino-6-substituído-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula

25

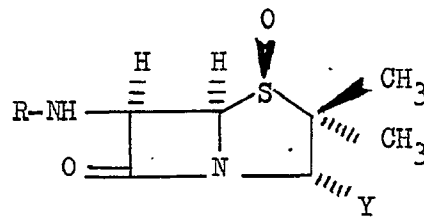


5

en presencia de una sustancia de reacción ácida a temperatura de 80°C., a 175°C., durante un período de tiempo suficiente para efectuar la conversión de la misma.

Se proporciona asimismo un procedimiento para preparar un sulfóxido de 6-amino- ó amino-6-substituído-  
-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula:

10



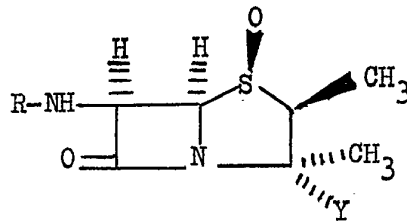
15

en donde Y, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> son como se ha definido en lo que antecede, caracterizado por hacer reaccionar el 6-amino ó 6-(amino N-protégido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, con un agente oxidante, a una temperatura de 10°C., a 30°C., durante un periodo de tiempo suficiente para efectuar la conversión del mismo.

20

Se proporcionará asimismo un sulfóxido de 6-amino ó amino-6-substituído-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula:

25



5 en donde Y se selecciona del grupo que consiste de:



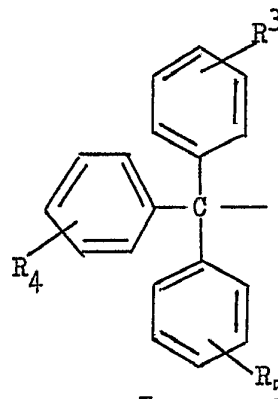
10

en donde  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanciloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alcanciloxietilo que tiene de cuatro a siete átomos de carbono, metoximetilo y ftalidilo;

15

$R_1$  se selecciona del grupo que consiste de  $R_2$  y el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam; R se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, benciloxibencilo; (b) 2-fenilacetilo, 2-fenoxiacetilo, 2-amino-2-fenilacetilo; y (c)

20



25

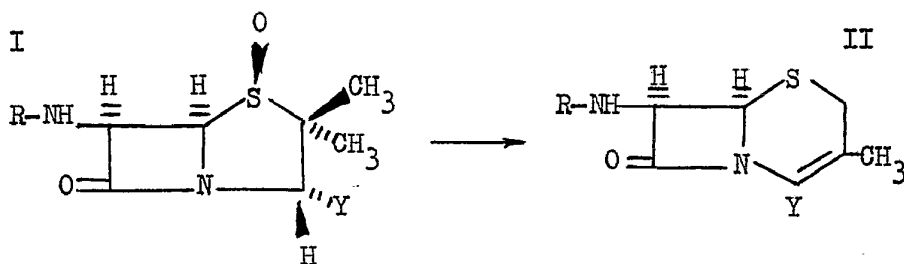


en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$ , cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo.

5

El procedimiento de esta invención se ilustra, en parte, mediante la reacción

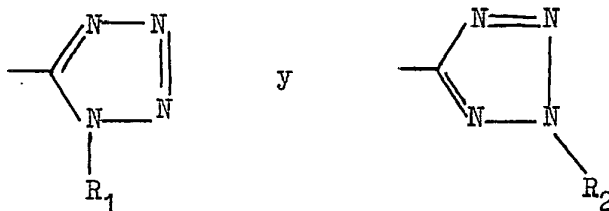
10



en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector de amino;

e Y selecciona del grupo que consiste de

15



20

en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste de  $R_2$  y el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem, la naturaleza del cual se definirá a continuación:

25

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcaniloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alcaniloxietilo que tiene de cua-



tro a siete átomos de carbono, metoximetilo y ftalidilo.

Puesto que el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilocefem está presente en el compuesto de penam de la fórmula I, R<sub>1</sub> puede también definirse como un grupo protector de nitrógeno de penam de tetrazolilo.

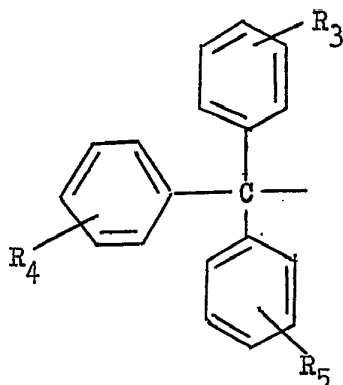
El término "grupo protector de amino" tal y como se usa en la presente, se destina a incluir cualquier grupo que permita la síntesis de los compuestos de la fórmula II bajo las condiciones, v.gr., de acidez y temperatura de este procedimiento y que pueda removerse bajo condiciones en donde el anillo de beta-lectama permanezca casi intacto. La naturaleza del grupo protector de amino no es crítica para esta invención. El grupo R no está involucrado en la formación del residuo de tetrazolilo o en la reacción de agrandamiento de anillo. Esta función es proteger el grupo amino, los sistemas de anillo penam y cefem durante el procedimiento descrito detalladamente a continuación para la formación de los compuestos de la fórmula II. Se remueve subsecuentemente en un punto apropiado por lo general en el paso último o penúltimo del procedimiento de esta invención en cuyo punto de función protectora ya no es necesaria. En algunos casos, v. gr., cuando R es trifenilmetilo o trifenilmetilo substituído puede removerse durante el curso del procedimiento de esta invención. Sin embargo,

19 NOV 1974

dicho grupo puede decirse que ha llenado su función protectora. La selección e identificación de los grupos protectores individuales, se logra fácilmente mediante una persona experta en el ramo.

5                   La apropiabilidad y eficacia de un grupo como un grupo protector de amino en esta invención se determina simplemente sometiendo el sulfóxido de 6-(amino-N-protegido)-2,2-dimetil-3(5-tetrazolil)penam (Fórmula I), é el precursor de desoxi del mismo en  
10                   donde el grupo protector es el grupo en cuestión con respecto al procedimiento de la presente invención. Todos estos grupos deben considerarse dentro del alcance de esta invención.

15                   Por lo general, todos los grupos conocidos o evidentes en el ramo como grupos protectores de amino en la síntesis de péptido funcionan en el procedimiento de esta invención. Hay un interés específico en los grupos protectores enumerados a continuación, debido a su  
20                   eficacia para proteger el grupo 6-amino y su facilidad de remoción bajo las condiciones en donde el anillo de beta-lactema permanece casi intacto a saber: 2,2,2-tri  
25                   haloetoxicarbonilo, (v.gr., grupos 2,2,2-tricloroetoxi carbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo), grupos benciloxicarbonilo y trifenilmetilo(tritilo) especialmente aquellos de la fórmula III que se da a continuación:



III

5           en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  cada uno se selecciona del grupo que consiете de hidr3geno, cloro, bromo, fl3dor, alqui lo que tiene de uno a cuatro 3tomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro 3tomos de carbono y feni lo.

10           Cuando R de la f3rmula I es hidr3geno, el grupo amino se convierte bajo las condiciones ac3dicas de este procedimiento, en un i3n de amonio y se prote ge de esta manera.

15           Adem3s, en un sentido amplio el t3rmino "gru po protector de amino" tal y como se usa en la presen te, abarca tambi3n los residuos de acilo de los 3cidos carbox3licos org3nicos. Los productos de la f3rmula II en donde R es un acilo producido mediante el procedi miento de esta invenci3n, son agentes antibacterianos per se o se convierten r3pidamente en agentes antibac terianos.


20           El t3rmino "grupo protector de nitr3geno de tetrazolilcefem" se destina, en el sentido m3s general, a amparar aquellos grupos que protegen el anillo de te trazol durante o despu3s de la formaci3n del mismo y

25



5 durante la reacción del compuesto de tetrazolilcefem protegido de esta manera. Por lo tanto, un grupo puede considerarse como un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem, cuando (a) puede fijarse al grupo tetrazolilo durante o después de la formación del mismo; (b) permitirá la reacción de agrandamiento de anillo de esta invención, aún cuando pueda removerse durante la reacción y (c) se puede remover del residuo de tetrazolilo sin degradación considerable del sistema de anillo de tetrazolilcefem. Son ilustrativos de dichos grupos además de aquellos enumerados específicamente en la presente, como grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilcefem, los grupos trialquilsililo, trifenilmetilo y trifenilmetilo sustituido.

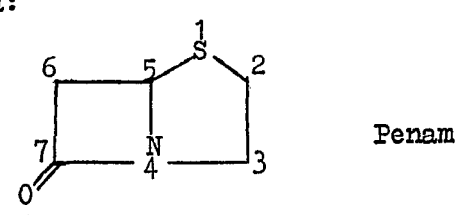
15 La naturaleza del grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem no es crítica para esta invención. Es su capacidad para llevar a cabo una función específica en vez de su estructura, la que es importante. La selección e identificación de los grupos protectores apropiados, puede efectuarse rápida y fácilmente, mediante una persona experta en el ramo. La apropiabilidad y eficacia de un grupo como un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem en esta invención, se determinan empleando un compuesto de la fórmula I, en donde  $Y_1$  es el residuo de ( $R_1$ -sustituido)-5-tetra

19 M 

zolilo en cuestión como el reactivo en el procedimiento descrito en la presente, para elaborar los compuestos de la Fórmula II. En vista de esto, es evidente que el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem es también un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam. Por lo tanto, es conveniente hacer referencia a  $R_1$  como un "grupo protector de nitrógeno de tetrazolilo".

Como lo reconocerá cualquier persona experta en el ramo, las variables  $R_1$  y  $R_2$  cuando se definen como alcanoiloximetilo, 1-alcanoiloxietilo, metoximetilo y ftalidilo son, en un sentido, los grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilo. Sin embargo, dichos grupos con la excepción del metoximetilo, no pueden removerse sin degradación considerable del anillo de beta-lactama y por lo tanto, deben de llenar los criterios dados a conocer para un "grupo protector de nitrógeno de tetrazolilo".

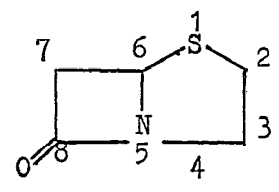
Por razones de conveniencia, los compuestos descritos en la presente, se identifican como derivados de penam y cefem. El término "penam" se ha definido en J. Am Chem. Soc. 75, 3293 (1953), como refiriéndose a la estructura:



19 NOV 1962

Usando esta terminología, la penicilina G  
antibiótica bien conocida, se designa como ácido 6-(2-  
-fenilacetamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico. El  
substituto 3-tetrazolilo de la penicilina G, fórmula I  
5 anterior, en donde R es 2-fenilacetilo e Y es 5-tetra-  
zolilo, se designa como 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-  
-3-(5-tetrazolil)penam.

El término "cefem" se ha definido en J. Am.  
Chem. Soc. 84, 3400 (1962) como significando la estruc-  
10 tura saturada:



Cefem

15

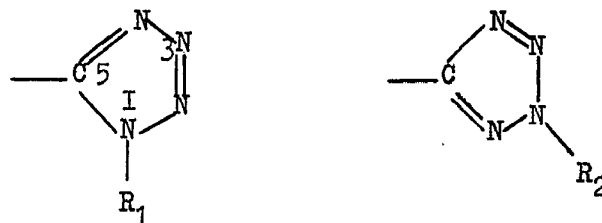
El término "cefem" se refiere a la misma es-  
estructura con un enlace doble, la posición del cual se in-  
dica mediante el prefijo " $\Delta$ " con una anotación que re-  
20 presenta el átomo de carbono del número más bajo con el  
cual está conectado el enlace doble; v.gr.,  $\Delta^3$ . Por lo  
tanto el compuesto de la fórmula II en donde R es 2-fe-  
nilacetilo e Y es 5-tetrazolilo, se designa como 7-(2-  
25 -fenilacetamido)-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem.



10

Muchos de los tetrazoles 5-substituidos, como es bien sabido, pueden estar presentes en dos formas isoméricas, por ejemplo:

5



10

Como se apreciará por las personas expertas en el ramo, cuando el sustituyente representado mediante R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> es hidrógeno, las dos formas están co-presentes en una mezcla de equilibrio, tautomérica, dinámica. Sin embargo en los casos en donde R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> representa un sustituyente que no sea hidrógeno, las dos formas representan cantidades químicas diferentes que no se interconvierten espontáneamente.

15

El procedimiento presente es ampliamente aplicable a una gran variedad de precursores, v.gr., compuestos de desoxi de reactivos de la fórmula I. Cualquier compuesto de la fórmula I, o los precursores de desoxi de los mismos, la estructura de beta-lactama de los mismos, que no se destruye prácticamente bajo las condiciones del procedimiento de esta invención, se puede usar como un reactivo en el procedimiento de conversión que se

20

25

19 NOV 1975

describe en la presente.

5 Como se menciona en lo que antecede, el grupo R de la fórmula I puede ser hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno de amino, incluyendo un grupo acilo, que protegerá el aminonitrógeno y el anillo de beta-lactama al cual está fijado de cualquier ataque de degradación bajo las condiciones de acidez y temperatura de este procedimiento.

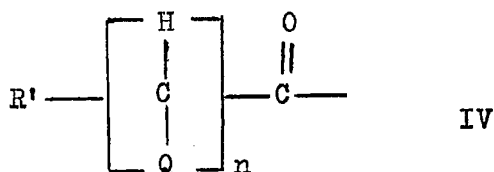
10 Los grupos protectores de amino preferido son 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo. Dichos grupos permiten la conversión satisfactoria del compuesto de penamtetrazol protegido de esta manera de la fórmula I en el cefemtetrazol correspondiente de la fórmula II y la remoción relativamente fácil del grupo protector de amino. Además, la presencia de dichos grupos protectores, algunas veces es deseable, tal como cuando el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem es uno capaz de removerse bajo condiciones acídicas. Estos grupos protectores de amino no se remueven bajo condiciones acídicas solos y sirve para proteger el anillo de beta-lactama. Subsecuentemente se remueven mediante un paso de desbloqueo reductor.

15  
20  
25 Se prefieren especialmente como los grupos protectores de amino los residuos de acilo de los ácidos carboxílicos orgánicos y particularmente aquellos



residuos de acilo que corresponden o que son capaces de convertirse en el residuo de acilo deseado en el producto de tetrazolilcefem. Los 7-acilamino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefems obtenidos de esta manera, si no son agentes antibacterianos per se se convierten rápidamente en agentes antibacterianos, tal como por ejemplo, mediante la remoción del grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem.

Los grupos acilo particularmente valiosos son aquellos que tienen la fórmula:



en donde n es 0 ó 1;

R' se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a doce átomos de carbono, alquenilo que tiene de dos a doce átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexdienilo, 1-amino-cicloalquilo que tiene de cuatro a siete átomos de carbono, cianometilo, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-5-(o-clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-



-diclorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-  
-fluofenil)-4-isoxazolilo, 2-alcoxi-1-naftilo que tie  
ne de uno a cuatro átomos de carbono en el alcoxi, fe  
nilo, fenoxi, feniltio, piridiltio, bencilo, sidnonilo,  
5 tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, pi  
rimidinilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, pira  
zolilo, fenilo substituído, fenoxi substituído, fenil  
tio substituído, piridiltio substituído, bencilo subs  
tituído, tienilo substituído, furilo substituído, pi  
10 ridilo substituído, tiazolilo substituído, isotiazoli  
lo substituído, pirimidinilo substituído, triazolilo  
substituído, tetrazolilo substituído, imidazolilo subs  
tituído y pirazolilo substituído, estando substituído  
cada residuo substituído mediante hasta dos miembros  
que se selecciona del grupo que consiste de flúor, clo  
15 ro, bromo, hidroxí, amino, N-alquilamino, que tiene de  
uno a cuatro átomos de carbono, N,N-dialquilamino que  
tiene de uno a cuatro átomos de carbono en cada uno de  
los grupos alquilo, alquilo que tiene de uno a cuatro  
20 átomos de carbono, aminometilo, alcoxi que tiene de uno  
a cuatro átomos de carbono, alquiltio que tiene de uno  
a cuatro átomos de carbono y 2-aminometoxi; y N-alquil  
amino que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.  
Q se selecciona del grupo que consiste de hi  
25 drógeno, alquilo que tiene de uno a seis átomos de car



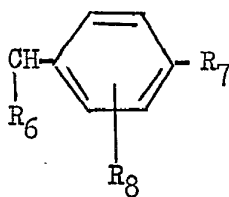
10

bono, hidrox*í*, azido, carboxi, sulfo, carbamoi*l*o, fe  
noxycarbonilo, indaniloxicarbonilo, sulfoamino, amino  
metilo, amino y  $\text{NH}-(\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH})_m-\text{CO}-\text{Z}$ .

5 Como puede apreciarlo fácilmente una perso-  
na experta en el ramo, el átomo de alfa-carbono de la  
cadena secundaria de cefem antibacteriana a la cual es  
10 tá fijado el residuo amino o hidrox*í*, (Q), es un áto-  
mo de carbono asimétrico, que permite la presencia de  
dos isómeros ópticamente activos, los D- y L- diastereo-  
isómeros, así como la forma de racemato DL. De acuerdo  
con los descubrimientos anteriores, relacionados con la  
actividad de los átomos de alfa-carbono asimétricos que  
poseen los cefems, los compuestos de la presente inven-  
15 ción que poseen la configuración D son más activos que  
aquellos de la configuración L y son los compuestos pre-  
feridos, aún cuando las formas L y DL de los compuestos  
presentes también se consideran bajo el alcance de la  
invención presente.

20 De los grupos acilo anteriormente numerados,  
aquellos en donde  $R_1$  es fenilo, fenilo mono- y di-sub-  
tituido y Q es hidrógeno, hidrox*í*, amino, azido o car-  
boxi representan una clase preferida de derivados.

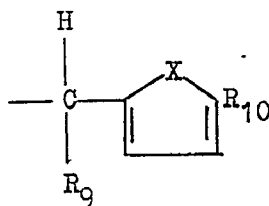
25 De los grupos protectores de nitrógeno de te-  
trazolilo preferidos ( $R_1$ ) son aquellos que tienen las  
fórmulas V y VI,



5

en donde  $R_6$  es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono o fenilo;  $R_7$  es hidroxilo, metoxi, alcanciloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono o benciloxi, y  $R_8$  es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, metoxi, alcanciloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, fenilo o benciloxi, y

10



20

25

en donde cada uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  es hidrógeno o metilo y X es azufre u oxígeno. Los compuestos de desoxi de la fórmula I que tienen dichos grupos protectores de nitrógeno de tetrazol se preparan convenientemente, tal y como se describe por Barth. Loc. cit. Además, dichos grupos protectores se remueven fácilmente de los compuestos de la fórmula II sin degradación considerable

19 NOV



del anillo de beta-lactama.

5 Son especialmente preferidos como substituyentes ( $R_1$  y  $R_2$ ) en el residuo de tetrazolilo, particularmente cuando R, el grupo protector de amino es un residuo de acilo, : hidrógeno, alcanoiloximetilo, alcanoiloxietilo y ftalidilo. Dichos cefems de tetrazolilo (fórmula II) producidos mediante el procedimiento de conversión de esta invención son agentes antibacterianos per se.

10 Los reactivos de sulfóxido de la fórmula I se preparan tratando el precursor de 6-amino- ó 6-(amino N-protegido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam apropiado con un agente oxidante. El procedimiento consiste de hacer reaccionar el precursor apropiado en un solvente de reacción apropiado con un oxidante; es decir, una substancia que proporcione oxígeno activo, tal como peróxido de hidrógeno, ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico o cualquier otro perácido orgánico o una sal del mismo; ácido metaperiódico, yodosobenceno y ozono. El oxidante se usa en una cantidad suficiente para proporcionar más o menos un átomo del oxígeno activo, por átomo de azufre de tiazolidina. La reacción por lo general se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente 10° C. a aproximadamente 30° C., y de preferencia, debido a razones de conveniencia, más o menos a temperatura ambiente. La temperatura de reacción sin embargo, no es crítica.

8.11.75



10 100-10-75

Los solventes inertes a la reacción apropiados cuando cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno son agua y solventes orgánicos acuosos, especialmente mezclas de agua y solventes orgánicos que son miscibles en agua tales como dioxano, tetrahidrofurano, acetona y éter de dimetilo de dietilenglicol.

Los sulfóxidos se recuperan mediante concentración del solvente y precipitación del producto a partir del material concentrado o mediante evaporación del solvente y recristalización del producto.

Quando los substituyentes en el residuo de tetrazolilo son otros que no sea hidrógeno, los solventes apropiados son hidrocarburos halogenados especialmente hidrocarburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloruro de etilideno, clorobenceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, xileno, tolueno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter de dimetilo de dietilenglicol; amidas del ácido alcanóico tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida.

Los compuestos de sulfóxido de la fórmula I se convierten luego mediante el procedimiento de esta invención en el compuesto de 3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem correspondiente de la fórmula II. El procedimiento consiste de calentar el sulfóxido apropiado de la



fórmula I, deseablemente en un medio que es líquido a la temperatura de reacción en presencia de un catalizador de ácido, es decir, bajo condiciones acídicas, a temperatura de aproximadamente 80° C., hasta aproximadamente 175° C., hasta que ocurre la conversión en el 3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem deseada.

Los catalizadores de ácido representativos son los ácidos minerales tales como ácidos sulfúrico, clorhídrico, fosfórico; ácidos sulfónicos tales como ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalensulfónicos, ácido metansulfónico; anhídridos de ácido orgánico tales como anhídrido acético, anhídrido propiónico, anhídrido benzoico; ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tricloruro de boro; cloruros de acilo tales como cloruro de acetilo, cloruro de butirilo, cloruro de benzilo; cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro de nitrosilo.

Alternativamente y de manera preferida, en vez de uno de los catalizadores de ácido anteriormente enumerados, la conversión se logra tratando el sulfóxido apropiado de la fórmula I en presencia de ciertas sales de ácido o complejos como catalizadores. Estas sustancias, la naturaleza exacta de la cual se desconoce, consisten de la combinación de un ácido fuerte y una base orgánica débil; aún cuando pueden usarse cualesquiera de



los ácidos minerales dados a conocer en lo que antecede, como el componente de ácido, las sustancias acídicas favorecidas son el ácido fosfórico y ciertos fosfatos primario y secundario; es decir, los mono- y di-ésteres del ácido fosfórico que son ácidos di- y mono-básicos fuertes, respectivamente. Son representativos de los fosfatos primarios apropiados, aquellos en donde el grupo éster es un grupo alquilo de uno a 6 átomos de carbono; aralquilo tal como bencilo y fenetilo; arilo en donde el arilo es fenilo y fenilo substituído con halo o grupos nitró, tal como 2-cloro-4-nitrofenilo, 4-nitrofenilo; y los halo-substituído tales como 2,2,2-tricloroetilo.

Son representativos de los fosfatos secundarios, los ésteres de diarilo en donde el arilo es como se ha definido en lo que antecede.

El ácido fosfórico es el ácido preferido, debido a su disponibilidad con relación a aquella de los ésteres anteriormente mencionados y los rendimientos satisfactorios que proporciona.

El componente de base orgánica débil del catalizador, puede ser cualquier base nitrogenosa que tenga un  $pK_b$  mayor de 4. Por lo tanto, puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria. Son representativas de las bases la anilina, o-cloroanilina, m-metilánilina; o-metoxianilina, p-hidroxianilina, m-nitroanilina, picolininas, piridina, lutidina, quinolina, isoquinolina, N-metilánilina, bencimidazol y otras que se describen en la



patente Norteamericana Número 3,725,397. Las aminas terciarias por lo general, se favorecen y las bases preferidas son las aminas terciarias heterocíclicas.

5 El catalizador de sal (ó complejo) puede prepararse o prepararse in situ. Es por lo general más conveniente añadir los componentes del ácido y de la base al recipiente de reacción para permitir la formación del catalizador in situ.

10 La cantidad de los sistemas de catalizador de ácido o de catalizador de sal de ácido (ó complejo) que se use no es crítica, pero puede variarse extensamente. Por lo general se usan cantidades que varían de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 20 por ciento en peso del reactivo de sulfóxido. Sin embargo, cuando  
15 el grupo protector de amino en el tetrazolilpenam, es hidrógeno o un grupo acilo substituído básico (v.gr., 2-amino-2-fenilacetilo), se usa por lo menos una cantidad equivalente de ácido. En dichos casos, se usa normalmente una cantidad mayor que un equivalente del ácido, generalmente de 1 por ciento a 20 por ciento en peso, en  
20 exceso de la cantidad de ácido equimolar.

25 La conversión puede llevarse a cabo en ausencia de un medio líquido, pero por lo general es deseable usar un medio inerte a la reacción, que sea líquido a la temperatura de reacción del procedimiento, para mo



derar y facilitar la reacción. Por lo tanto, hay disponibles una amplia variedad de medios líquidos. Los únicos criterios además de aquel de que sea inerte bajo las condiciones del procedimiento de conversión, son

5 que tenga una temperatura de ebullición lo suficientemente elevada para permitir el uso de temperaturas de aproximadamente 80° C., a aproximadamente 175° C., y de que sea líquido a esta escala de temperatura. Los medios apropiados son hidrocarburos alifáticos, cetonas,

10 éteres, anhídridos del ácido alcanóico y ésteres; acetoneitrilo, propionitrilo y carboxamidas terciarias. Son representativos de dichos medios los alcanos de 5 a 8 átomos de carbono, benceno, tolueno, xilenos, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, cetona de metiletilo, cetona de metilisobutilo, acetato de etilo, anhídridos acéticos y propiónico, dioxano, tetrahidrofurano, éter de dimetilo de dietilenglicol, N,N-

15 -dialquilformamidas y acetamidas, especialmente aquellas en donde los grupos alquilo tienen de 1 a 5 átomos de carbono, N-metil-2-pirrolidona y otras carboxamidas terciarias tales como aquellas enumeradas en la patente Norteamericana Número 3,668,202. Las carboxamidas terciarias pueden usarse como el medio líquido, pero por lo general se usan mezcladas con uno de los medios inertes a las

20 reacciones enumeradas en lo que antecede, para el ren-

25

19 NOV 1975



dimiento óptimo del compuesto de  $\Delta^3$ -cefem de la fórmula II.

Además, los derivados de urea terciaria y/o las sulfonamidas terciarias que tienen los criterios dados a conocer en lo que antecede, pueden usarse también como los medios líquidos en este procedimiento de conversión. Los ejemplos de dichos medios son urea de tetrametilo, urea de tetraetilo, N,N-dimetilcarbanilida, 1,3-dimetil-2-imidazolidona, 1,3-dimetil-2-hexahidropirimidona, sulfonamidas de N,N-dialquilmetano en donde los grupos alquilo tienen de 1 a 4 átomos de carbono y otros de aquellos compuestos tal y como se describe en la patente Norteamericana Número 3,647,787.

Todavía de manera adicional, cualquier agua presente, especialmente el agua del subproducto si se desea, puede removerse, usando un medio líquido que permita la remoción efectiva del agua. Esto se logra usando un líquido que forma un sistema azeotrópico con el agua, y permite su separación mediante destilación azeotrópica, o usando un líquido que reaccione con el agua y permita su inactivación, y por lo tanto la remoción efectiva desde la zona de reacción. Son representativos de los líquidos que permiten la remoción azeotrópica del agua: benceno, tetracloruro de carbono, cetona de metiletilo, acetato de etilo, hexano y otros líquidos formadores de

19 NOV



azeótropo con agua, tales como aquellos dados a conocer en el Manual de Química de Inage, novena edición (1956), páginas 1484 y 1486 y 1493, publicado por Hondbook Publishers Inc., Sandusky, Ohio.

5 Son ilustrativos de la segunda categoría de líquidos, es decir, aquellos que remueven el agua mediante reacción química: anhídridos de ácido alcanóico, sultonas, y los ésteres del ácido sulfónico. Los ejemplos de dichos inactivadores de agua químicos son anhídridos acéticos y propiónico, anhídridos del ácido p-toluensulfónico, ésteres de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> de los ácidos metan sulfónico, bencensulfónico y p-toluensulfónico, propa nosultona y butanosultona y otros, tal y como se da a conocer en la patente Norteamericana Número 3,591,585.

10 Los líquidos anteriormente mencionados que remueven el agua eficazmente, pueden usarse solos o mezclados con uno o más de los líquidos inertes a la reacción enumerados en lo que antecede.

15 Alternativamente, el agua del subproducto se remueve eficazmente a través del uso de tamices moleculares como adsorbentes para el agua. Los adsorbentes apropiados son los aluminosilicatos cristalinos naturales y sintéticos. Los últimos adsorbentes son los preferidos, debido a su mayor capacidad de carga de agua, con relación a los aluminosilicatos cristalinos naturales. Se in  
20  
25



10

cluyen entre dichos adsorbentes la cabacita, gemlinita y analcita, materiales naturales, los "Tamices Moleculares Linde" sintéticos que se producen y distribuyen por Linde Company, tales como los Tipos 4A, 5A y 13X y "Microtraps" producidos por Davison Chemical Company. Dichos materiales adsorben y por lo tanto, remueven eficazmente el agua desde el medio de reacción. El tamiz molecular puede añadirse directamente a la mezcla de reacción o de preferencia, el material condensado que contiene el agua de la mezcla de reacción se pone en contacto con este material para remover el agua. Un adsorbente útil adicional es la alúmina activada neutral.

La conversión se lleva a cabo a través de una escala de temperatura de aproximadamente 80° C., a aproximadamente 175° C., y de preferencia de aproximadamente 100° C., a aproximadamente 150° C., durante períodos de 1 a 24 horas. Los valores de temperatura más bajos, exhiben mayor tiempo que las temperaturas más elevadas. La conversión, en general, se lleva a cabo a los valores más bajos que los valores más elevados que se mencionan en lo que antecede.

Los productos se aislan mediante remoción del medio líquido bajo presión reducida y purificación del producto crudo obtenido de esta manera, mediante recristalización de un solvente apropiado, mediante cromatografía sobre gel de sílice, celulosa, sílica-alúmina y se-

19



mejantes.

Los compuestos de 7-amino-3-metil-4-(5-tetrazo-  
lil- $\Delta^3$ -cefem de la fórmula II son intermedios valiosos  
para la preparación, por medio de acilación de los 7-acil-  
5 amino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem antibacterianos.  
Ciertos de los compuestos de 7-(amino N-protegidos)-3-me-  
til-5-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem, es decir aquellos en don-  
de el grupo protector es otro que no sea un grupo acilo,  
sirven también como intermedios para la preparación de  
10 los 7-acilamino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefems, por  
medio de los procedimientos conocidos para aquellas per-  
sonas expertas en el ramo.

#### Preparación de los Materiales de Partida

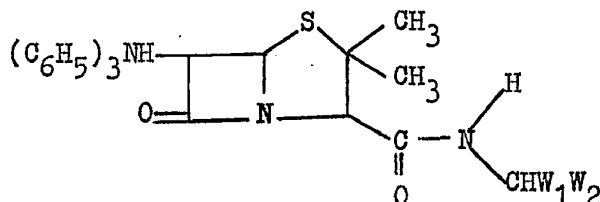
15 Los precursores de desoxi de los compuestos de  
la fórmula I que sirven como reactivos en el procedimien-  
to de conversión de esta invención, se preparan de los  
derivados de N-trifenilmetilo o N-(substituído)trifenil-  
metilo del ácido 6-aminopenicilánico mediante la secuen-  
cia de reacción que se discutirá a continuación.  
20

En el primer paso, el ácido 6-(trifenilmetil-  
amino) penicilánico (Sheehan y otros. J. Am. Chem. soc.  
81, 5838 1959) se convierte en una amida de la fórmula  
VII:

25



19



VII

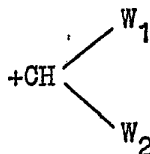
5

en donde  $W_1$  es fenilo, fenilo sustituido, furilo, furilo sustituido, tienilo o tienilo sustituido y  $W_2$  es hidrógeno, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, furilo, furilo sustituido, tienilo o tienilo sustituido.  $W_1$  es fenilo o fenilo sustituido y  $W_2$  es hidrógeno, alquilo, fenilo, o fenilo sustituido, y este grupo puede removerse mediante hidrogenólisis. Este grupo puede también removerse mediante solvólisis en ácido trifluoacético, cuando el efecto combinado  $W_1$  y  $W_2$  es suficiente para ofrecer el grado de estabilidad requerido al ión de carbonio incipiente.

10

15

20



25

Las configuraciones particularmente preferidas para este grupo protector que proporciona rendimiento satisfactorio de los precursores de desoxi del com-



19

puesto de la fórmula I son aquellas de las fórmulas V y VI anteriores.

La amida se prepara mediante activación del grupo 3-carboxi del grupo 3-carboxi del ácido 6-(trifenilmetilamino) penicilánico, v.gr., mediante la formación del anhídrido mezclado, seguido por reacción con una proporción equimolar de amina de la fórmula  $H_2N-CHW_1W_2$ . De esta manera, la formación del anhídrido mezclado involucra hacer reaccionar una sal de carboxilato apropiada del ácido 6-trifenilmetilaminopenicilánico en un solvente orgánico inerte a la reacción con proporciones aproximadamente equimolares de cloruro de pivaloilo o cloroformiatos de alquilo inferior. Las sales apropiadas son, por ejemplo, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio o de potasio y sales de amina, tales como las sales de trietilamonio, piridinio, N-etilpiperidinio ó N,N-dimetilanelinio. Los solventes apropiados son aquellos que sirven para disolver por lo menos uno de los reactivos y el producto del anhídrido mezclado. Los ejemplos de dichos solventes son hidrocarburos clorados tales como cloroformo, cloruro de metileno, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno y éteres, tales como éter de dietilo, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano. La reacción se lleva a cabo por lo general a temperatura dentro de la escala de aproxi-



19

madamente  $-50^{\circ}$  C., a aproximadamente  $30^{\circ}$  C., y de preferencia a temperatura de aproximadamente  $0^{\circ}$  C. La reacción comúnmente requiere aproximadamente una hora. El producto se aísla simplemente filtrando los materiales insolubles y luego evaporando el solvente al vacío para proporcionar el producto crudo. El último puede usarse directamente o purificarse adicionalmente mediante métodos conocidos en el ramo. Sin embargo, si se desea, el producto de anhídrido mezclado no necesita aislarse. Puede usarse in situ para reaccionar con la amina simplemente poniendo en contacto los reactivos en un solvente inerte durante de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 horas a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente  $-30^{\circ}$  C. a aproximadamente  $30^{\circ}$  C., y de preferencia a temperatura de alrededor de  $0^{\circ}$  C. Son útiles para la reacción presente los mismos solventes identificados en lo que antecede para la formación del anhídrido mezclado.

En aquellos casos en donde aquella reacción se lleve a cabo en un solvente inmiscible en agua, el producto por lo general se aísla lavando la mezcla de reacción con agua y concentrando luego el solvente orgánico hasta sequedad al vacío para proporcionar el producto crudo. El último producto puede usarse inmediatamente para el paso 2 ó si se desea, puede purificarse adicional



5 mente mediante métodos bien conocidos. Algunas veces es conveniente simplemente lavar con agua la mezcla de reacción y luego usar la solución de amida producida de esta manera directamente en el paso 2. En casos en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente miscible en agua, el producto por lo general se aísla removiendo primero el solvente miscible en agua, mediante evaporación al vacío, emplazándolo por un solvente inmiscible en agua y luego continuando tal y como se describe en lo que antecede.

10 Como será evidente para aquellas personas expertas en el ramo, pueden introducirse otros valores de  $R_1$  que, de acuerdo con los criterios dados a conocer en la presente, no son grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilo en el grupo de carbamilo del ácido 6-trifenilmetilaminopenicilánico, de manera semejante. Esto incluye tales valores como alcanoiloximetilo, 1-alcanoiloxietilo y ftalidilo.

15 En el Paso 2, el producto del Paso 1, o un producto de transformación sencillo del mismo en donde cualesquiera de los grupos hidroxifenólicos se protege mediante conversión en grupos formiloxi, alcanoiloxi o alcoximetilo, se convierte en un cloruro de imidilo, haciendo reaccionar la amida en un solvente orgánico inerte a la reacción con fosgeno y una amina terciaria.

20

25

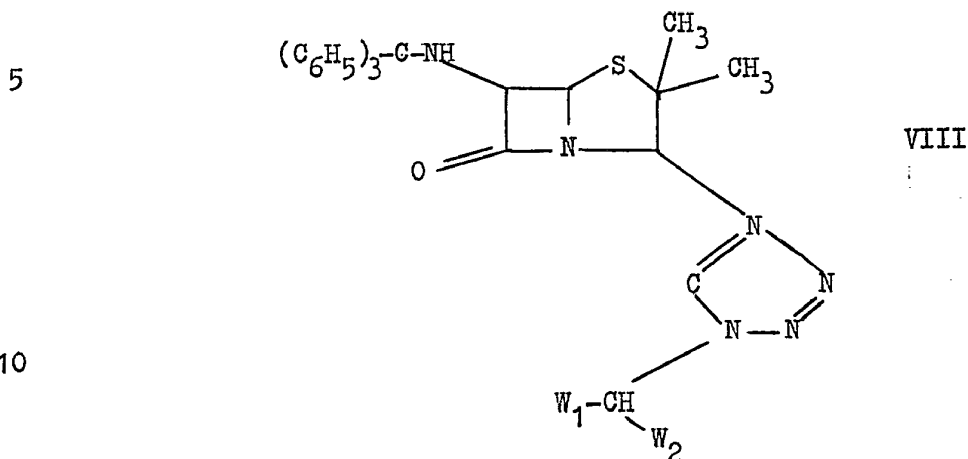


Se usará por lo general más o menos un equivalente molar de fosgeno, pero algunas veces se emplean cantidades hasta de aproximadamente dos o tres equivalentes molares. La amina terciaria de preferencia está presente en una cantidad igual a o mayor que la cantidad de fosgeno. La reacción se lleva a cabo a una temperatura dentro de la escala de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$ ., a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ ., y de preferencia a temperatura de aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ ., y por lo general requiere unas cuantas horas para completarse. Pueden usarse en este procedimiento una variedad de aminas terciarias por ejemplo dimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina y piridina y semejantes. Los solventes típicos que pueden usarse son los hidrocarburos clorados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano y los éteres tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano. Si se desea, el cloruro de imidoílo puede aislarse mediante evaporación de la mezcla de reacción filtrada, pero en muchos casos es conveniente usar el cloruro de imino in situ.

Funcionan en la reacción formadora de cloruro de imidoílo varios otros reactivos por ejemplo cloruro de tionilo o un haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo. Además, si se desea, puede usarse el bromuro de imidoílo correspondiente.



En el Paso 3 de la secuencia, el cloruro de imidoilo anteriormente citado se convierte en el compuesto de tetrazolilpenam de la fórmula



en donde  $-CHW_1W_2$  es como se ha definido anteriormente. Esta transformación consiste de tratar el cloruro de imidoilo en un solvente inerte a la reacción, con aproximadamente un equivalente molar, o algunas veces un exceso pequeño del ión de azida. La mezcla de reacción se almacena luego a una temperatura ambiente o más o menos a temperatura ambiente, durante varias horas, por ejemplo durante la noche hasta que se haya completado virtualmente la conversión en tetrazol. Funciona en este procedimiento una amplia variedad de fuentes de ión de azida y los ejemplos de aquellos que son particularmente valiosos son azidas de trialquilsililo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono en cada uno de los grupos alqui

15

20

25



19

lo, tales como azida de dimetilsililo y azida de trietil sililo; sales de metal del ácido hidrazóico tales como azida de potasio o de sodio, azida de tributilamonio, azida de N,N-dimetilanilinio, azida de N-metilmorfolinio y azida de piridinio; azida de tetrametilguanidinio. Los solventes apropiados en casos en donde la fuente de ión de azida es una acida de trialquilsililo o una azida de amonio trisubstituida, son los solventes de hidrocarburo clorados, tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano, Pueden también usarse solventes apróticos dipolares tales como N-metilpirrolidona. En reacciones en donde una sal de metal del ácido hidrazóico constituye la fuente de ión de azida, estos solventes apróticos dipolares se convierten en el tipo de solvente de la elección. El aislamiento del producto se logra usando métodos normales. Cuando un hidrocarburo clorado de baja temperatura de ebullición es el solvente, la solución de reacción se lava con álcali diluido y luego el solvente orgánico se evapora. Cuando un solvente aprótico dipolar es el solvente, la mezcla de reacción por lo general se diluye primero con un gran exceso de álcali diluido y luego, después del ajuste apropiado del valor del pH, el producto se aísla mediante extracción por solvente.

25 Cuando se desea un grupo trifenilmetilo subs-



tituido (fórmula III) como el grupo protector de amino, se prepara rápidamente el ácido 6-(trifenilmetilamino substituido) penicilánico apropiado mediante alquilación del ácido 6-aminopenicilánico con el cloruro de trifenilmetilo substituido apropiado (ó bromuro.

El procedimiento consiste de hacer reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico en cloroformo, en una solución de cloruro de metileno con RCl ó RBr apropiado y una cantidad equivalente de un aceptor de ácido. La reacción se lleva a cabo inicialmente a temperatura de aproximadamente 0° a 5° C., durante de 0.5 a 2.0 horas, y luego a temperatura ambiente hasta durante 72 horas. El producto, si se desea, se aisla mediante procedimientos normales (v.gr., evaporación de un solvente).

Cuando se desean como grupos protectores de amino en 2,2,2-tricloro(ó tribromo)etoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo, los ácidos aminopenicilánicos 6-substituidos apropiados, se preparan haciendo reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico con 2,2,2-tricloro(ó tribromo)etilcloroformiato o benciloxicloroformiato en un solvente inerte a la reacción tal como dioxano a temperatura de aproximadamente -20° C. a +25° C., en una reacción Schotten Baumann.

Los derivados de N-trifenilmetilo obtenidos de esta manera, se convierten en compuestos de desoxi de



la fórmula I (R=H), mediante tratamiento del derivado de trifenilmetilo con ácido. Pueden usarse una amplia variedad de reactivos acídicos tales como ácido metan sulfónico, ácido bencensulfónico o ácido p-toluensulfónico; un ácido hidrohálico anhidro; tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno; un ácido alcanóico tal como ácido acético, propiónico, cloroacético o tri fluoacético, y semejantes.

La reacción por lo general se lleva a cabo di solviendo el material de partida en un solvente apropiado y añadiendo aproximadamente dos equivalentes molares del reactivo de ácido a temperatura ambiente o más o me nos a temperatura ambiente. La reacción se completa den tro de un período de aproximadamente 1 hora y el produc to está presente en el medio de reacción en la forma de una sal de adición de ácido que corresponde al reactivo de ácido usado. Puede seleccionarse un solvente que di suelva el penam de partida y los ejemplos de solventes que se usan son: éteres, tal como éter de dietilo, tetra hidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos clorados tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano; cetonas alifáticas inferiores tales co mo acetona, cetona de metiletilo y cetona de metilisobu tilo; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano y benceno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y butanol.



Aún cuando es común usar aproximadamente dos equivalentes molares del ácido en este procedimiento, solamente es necesario un equivalente molar cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un equivalente molar de agua, cuando el ácido se introduce como un mo  
5 nohidrato.

Un procedimiento preferido consiste del uso de ácido p-toluensulfónico en acetona, puesto que la sal del p-toluensulfonato del producto, frecuentemente se precipita.  
10

Los grupos protectores de 2,2,2-tricloro (ó bromo) etoxicarbonilo se remueven usando polvo de zinc y ácido acético, polvo de zinc y ácido fórmico o una co  
15 pulación de zinc-cobre en ácido fórmico, diluido con acetonitrilo, de la manera que se ha descrito por Chavette y otros. J. Org. Chem. 36, 1259-67 (1971).

El grupo protector de benciloxycarbonilo se re  
mueve mediante tratamiento del compuesto protegido de es  
ta manera con una mezcla de ácido trifluoacético/anisol  
20 (4:1 en volumen/volumen) y ácido trifluometilsulfónico. Es ventajoso que este procedimiento se lleva a cabo a temperaturas de baño de hielo, (aproximadamente 0° C.,) durante un período de tiempo limitado, usualmente de cu  
tro a seis minutos.

Si se usan temperaturas más elevadas, v.gr., de  
25



25º a 40º C., o si se usan períodos de tiempos de reac-  
 ción más prolongados, tales como de una a tres horas,  
 es posible la remoción simultánea del grupo protector  
 de nitrógeno de tetrazol. Desde luego, esto puede ser  
 5 deseable, en ciertos casos, tales como cuando un com-  
 puesto de la fórmula II lleva el benciloxicarbonilo co-  
 mo el grupo protector de amino y un grupo protector de  
 nitrógeno de tetracolibcefem de la fórmula V ó VI.

Los compuestos precursores de la Fórmula I  
 10 en donde R es un residuo de acilo orgánico, se prepa-  
 ran mediante acilación de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-te-  
 trazolil)penam apropiado con un derivado activo de un  
 ácido carboxílico tal como un cloruro de ácido, un an-  
 hídrido mezclado, un éster activado (v.gr., p-nitrofe-  
 15 nilo) e intermedio reactivo formado mediante el ácido  
 y la dicitclohexilcarbodiimida o el enlace de péptido de  
 éter que forma el reactivo. Un producto de acilación  
 típico, consiste de hacer reaccionar el compuesto en  
 un solvente inerte a la reacción, v.gr., cloruro de me-  
 20 tileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de etilo,  
 acetato de butilo, acetona, cetona de metiletilo ó N,N-  
 -dimetilformamida, con una cantidad equimolar de clorú-  
 ro de ácido apropiado y de preferencia cloruro de fenal-  
 cetilo o cloruro de fenoxiacetilo, a una temperatura de  
 25 aproximadamente -40º C., a aproximadamente 30º C., y de  
 preferencia a temperatura de aproximadamente -10º C.,

19



a aproximadamente 10° C. El producto se aisla mediante métodos normales, por ejemplo mediante evaporación de la mezcla de reacción al vacío y tratamiento del residuo con un solvente inmiscible en agua y agua. El producto acilado si es insoluble se filtra; por lo demás, el pH de la fase acuosa se ajusta hasta un valor apropiado y la fase que contiene el producto se separa y se evapora.

De manera semejante, se acilan los compuestos de la fórmula II, en donde R es hidrógeno.

Los métodos descritos en lo que antecede, para remover los grupos protectores de amino de los 6-(amino protegido)2,2-dimetil-3-(5-tetrazolilpenams), los precursores de los compuestos de la fórmula I, se aplican también para la remoción de dichos grupos de los compuestos de la fórmula II,

El grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem de los compuestos de la fórmula II se remueve de manera de la manera descrita en lo que antecede y consiste de poner en contacto los compuestos con ácido trifluoacético/anisol a temperatura de 30° a 50° C., durante varias horas.

Alternativamente, cuando el R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> es alcanoiloximetilo, 1-alcanoiloxietilo, ftalidilo o metoximetilo, estos grupos pueden introducirse en los compues

8.11.75

- 42 -



tos de la fórmula II o los compuestos de desoxi precur  
sors de la fórmula I ( $R_1, R_2 = H$ ) mediante alquilación  
del residuo de tetrazolilo con un agente de alquilación  
apropiado; un haluro de alcanoiloxi metilo o un haluro  
5 de 1-alcanoiloxietilo (Ulich y otros, J. Am. Chem. Soc.  
43, 660, 1921 y Euranto y otros, Acta, Che. Scand. 20,  
1273, 1966) haluro de ftalidilo ó éter de clorometilmeti  
lo.

Los tetrazoles substituídos con ftalidilo, al  
10 canoiloximetilo y 1-(alcanoiloxi)etilo de los productos  
finales son preformas de droga de los productos finales,  
y aún cuando son inactivos o de actividad relativamente  
baja contra los microorganismos per se se metabolizan en  
tetrazol libre ( $R_1 = H$ ) cuando se inyectan parenteral-  
15 mente a un animal, incluyendo los seres humanos. El ré-  
gimen de la conversión metabólica de los compuestos en  
el tetrazol libre ocurre a un régimen tal como para pro  
porcionar concentración efectiva y prolongada del tetra  
zol libre en el cuerpo del animal. De hecho dichos compues  
20 tos actúan como fuentes de depósito para el agente anti  
bacteriano de tetrazol libre.

Los tetrazolil cefems que se describen en la  
presente en donde el substituyente en el residuo de te-  
trazolilo es  $R_2$  exhiben una actividad in vitro contra  
25 una variedad de microorganismos incluyendo bacterias gram



positivas y gram negativas. Su actividad útil puede demostrarse rápidamente mediante pruebas in vitro contra varios organismos en un medio de infusión de cerebro y corazón mediante la técnica de dilución en serie  
 5 doble. La actividad in vitro de los compuestos descritos en la presente los hace útiles para aplicación tóptica en la forma de ungüentos, cremas y semejantes, o para objetos de esterilización, v. gr., utensilios en las habitaciones de los enfermos.

10 Son asimismo agentes antibacterianos efectivos in vivo en animales incluyendo los seres humanos, no solamente mediante la vía de administración parenteral sino también mediante la vía de administración oral.

15 Evidentemente, el médico determinará finalmente la dosificación que será más apropiada para una persona individual específica, y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente específico así como la naturaleza y grado de los síntomas, la naturaleza de la infección bacteriana que se está tratando y las características farmacodinámicas del agente específico que  
 20 vaya a administrarse. Frecuentemente se encontrará que cuando la composición se administra oralmente, se requerirá cantidades más grandes del ingrediente activo para producir el mismo nivel que se produce mediante una cantidad más pequeña administrada parenteralmente.  
 25

19 NO



5 Teniendo en cuenta todos los factores anteriormente citados se considera que una dosis oral diaria efectiva de los compuestos de la presente invención en los seres humanos de aproximadamente 50 a 1000 miligramos por kilogramo por día, con una escala preferida de aproximadamente 250 a 750 miligramos por kilogramo por día, en dosis individuales o divididas y una dosis parenteral de 25 a 500 miligramos por kilogramo por día, con una escala preferida de aproximadamente 125 a 400 miligramos por kilogramo por día aliviará eficazmente los síntomas de la infección. Estos valores son ilustrativos y desde luego pueden haber casos individuales en donde se garanticen escalas de dosis más elevadas o más bajas.

15 Los tetrazolilcefems de la fórmula II en donde el sustituyente en el residuo de tetrazolilo es  $R_2$  son notablemente eficaces para tratar un número de infecciones ocasionadas mediante bacterias gram negativas y gram positivas susceptibles en aves de corral y animales incluyendo los seres humanos. Para dicho objeto, los materiales puros o mezclas de los mismos con otros antibióticos pueden desde luego emplearse. Se pueden administrar solos o en combinación con un portador farmacéutico sobre la base de la vía de administración seleccionada la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo,



pueden administrarse oralmente en la forma de pastillas que contienen excipientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en cápsulas solos o mezclados con excipientes iguales o equivalentes.

5 Pueden también administrarse oralmente en la forma de elixires o suspensiones orales o pueden contener agentes de sabor o colorantes o inyectarse parenteralmente, es decir, intramuscular o subcutáneamente. Para la administración parenteral pueden usarse mejor en la forma

10 de una solución acuosa estéril que puede ser acuosa tal como el agua, salina isotónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer o no acuosa tal como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, aceite de cacahuete, maíz, ajonjolí) y otros vehículos no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la preparación y que no son tóxicos en el volumen o proporción usada (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las composiciones apropiadas para la preparación extemporánea

15 de las soluciones antes de la administración puede elaborarse ventajosamente. Estas composiciones pueden incluir diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes amortiguadores así como anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcionar las propiedades farmacológicas deseables.

20

25



Los ejemplos ilustrativos del procedimiento de esta invención y las preparaciones representativas para elaborar los materiales de partida necesarios se proporcionan a continuación.

5

Ejemplo 1

7-(2-fenilacetamido-3-Metil-4-(2-Pivaloiloximetiltetra-  
zol-5-il)- $\Delta^3$ -cefem

10

A.) sulfóxido de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-di-  
metil-3-(2-pivaloiloximetil)tetrazol-5-il)penam.

15

A una solución de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-  
-dimetil-3-(2-pivaloiloxi-metil)tetrazol-5-il)penam  
(472 miligramos, 1.0 milimol) en cloruro de metileno (15  
mililitros) se añade ácido m-cloroperbenzóico (203 mili-  
gramos, 1.0 milimol y la mezcla se agita a temperatura  
ambiente durante cuarenta minutos. La mezcla de reac-  
ción se traslada a un embudo de separación y se lava dos  
veces con bicarbonato de sodio acuoso diluido, una vez  
con agua destilada y una vez con salmuera saturada. Se  
seca luego sobre sulfato de magnesio anhidro y el solven-  
te se remueve bajo presión reducida. El residuo espumo-  
so blanco se absorbe en cloruro de metileno (25 milili-  
tros) en un matraz de fondo redondo y la solución se hier-  
ve en un baño de vapor. A medida que se evapora por ebu-  
llición el cloruro de metileno se reemplaza mediante he-

20

25

19 NOV 1975

xano a fin de mantener un volumen constante. Esto se continua hasta que la solución se hace turbia. Se enfría luego, se agita y las paredes del matraz se raspan para inducir la cristalización. El material precipitado se granula mediante 1.5 horas y luego se recupera mediante filtración, se lava con hexano y se seca al aire. Rendimiento = 233 miligramos, (47.8 por ciento) como cristales blancos; temperatura de fusión de 139.5º a 140.5ºC.

10 B.) Conversión de A en el  $\Delta^3$ -cefem correspondiente.

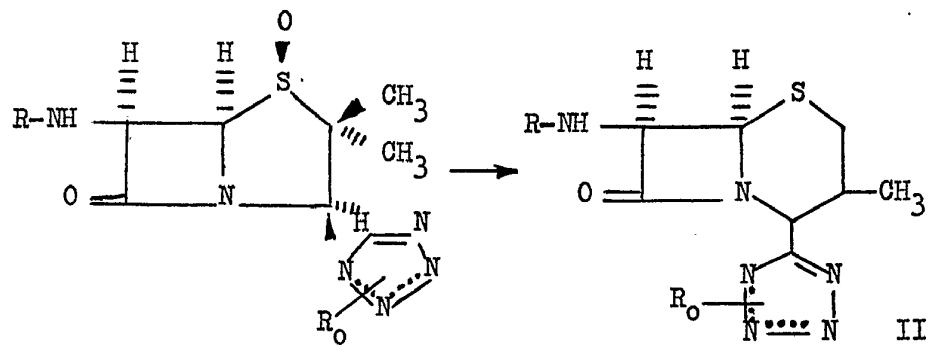
15 Un aparato Soxhlet se seca en una llama, se coloca bajo una atmósfera de nitrógeno positivo y se carga con sulfóxido (123 miligramos 0.25 milimoles) que se prepara como en A anterior y dioxano anhidro (20 mililitros, destilado de  $LiAlH_4$ ). Se añade piridina (3 gotas) a la solución incolora seguida por ácido fosfórico (1 gota de 85 por ciento). Se forma un material precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agita y se calienta a leve reflujo y el material condensado se hace pasar hacia un recipiente llenado con un adsorbente que consiste de una mezcla de 1:1 de alúmina y Tamiz Molecular Linde Tipo 4A ( puede obtenerse de Linde Company). El material precipitado blanco se disuelve después de unos cuantos minutos de calentarse y dejando una solución ligeramente turbia. La mezcla de reac



ción se somete a reflujo durante un total de 15 horas y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo aceitoso amarillo se absorbe en cloruro de metileno (25 mililitros) y agua (25 mililitros), se mezcla completamente y se lava sucesivamente con 10 mililitros cada una de ácido clorhídrico diluido, una solución diluida de bicarbonato de sodio, agua y salmuera saturada. La solución de cloruro de metileno se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 110 miligramos (rendimiento del 94 por ciento) del producto del encabezado.

Ejemplo 2

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando los 6-(amino-N-prottegido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penams apropiado de la Fórmula I para producir los  $\Delta^3$ -cefems correspondientes de la fórmula II. (Las líneas punteadas representan no saturación, solamente una de las cuales puede estar presente).



25

20

15

10

5

R	R <sub>0</sub>	R	R <sub>0</sub>
fenilacetamido	1-(pivaloiloximetilo)	fenilacetamido	1-(p-metoxibencilo)
trifenilmetilo	1-(p-metoxibencilo)	fenilacetamido	1-(p-benciloxibencilo)
trifenilmetilo	1-(o-metoxibencilo)	fenilacetamido	1-(acetoximetilo)
trifenilmetilo	1-(m-metoxibencilo)	fenilacetamido	2-(n-butiriloximetilo)
trifenilmetilo	1-(p-acetoxibencilo)	fenilacetamido	1-(p-hidroxibencilo)
trifenilmetilo	1-(p-butiriloxibencilo)	fenoxiacetamido	1-(p-metoxibencilo)
trifenilmetilo	1-(o-acetoxibencilo)	fenoxiacetamido	1-(pivaloiloximetilo)
trifenilmetilo	1-(p-benciloxibencilo)	fenoxiacetamido	2-(pivaloiloximetilo)
trifenilmetilo	1-furfurilo	fenoxiacetamido	1-(2-furilmetilo)
trifenilmetilo	1-(3-furilmetilo)	fenoxiacetamido	1-(p-hidroxibencilo)
trifenilmetilo	1-(p-hidroxibencilo)	fenoxiacetamido	2-(acetoximetilo)
trifenilmetilo	1-(o-hidroxibencilo)	fenoxiacetamido	1-(p-benciloxibencilo)
trifenilmetilo	H	fenoxiacetamido	1-(p-acetoxibencilo)
trifenilmetilo	H	fenoxiacetamido	H





EJEMPLO 3

7-(2-Fenilacetamido)-3-metil-4-(1- $\sqrt{p}$ -metoxibencil/tetra-  
zol-5-il)- $\Delta^3$ -cefem.

5                   Una solución de sulf-oxido de 6-(4-fenilacetami-  
do)-2,2-dimetil-3- $\sqrt{p}$ -metoxibencil/tetrazol-5-il)penam  
(478 miligramos, 1.0 milimol) y ácido p-toluensulfónico  
(50 miligramos) en xileno (20 mililitros) se calienta a  
reflujo durante cinco horas y luego se evapora hasta seque-  
10                   dad bajo presión reducida. El residuo se absorbe en clo-  
ruro de metileno (25 mililitros) y agua (25 mililitros),  
se mezcla completamente y se lava sucesivamente con 10  
mililitros de cada uno de ácido clorhídrico diluido, una  
solución diluida de bicarbonato de sodio, agua y salmuera  
15                   saturada. La solución de cloruro de metileno se seca  
(MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida para propor-  
cionar el compuesto del encabezado.

EJEMPLO 4

20                   7-Amino-3-metil-4-(1- $\sqrt{p}$ -metoxibencil/tetrazol-5-il)-  
- $\Delta^3$ -Cefem.

A. Sulfóxido de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{p}$ -  
-metoxibencil/tetrazol-5-il)penam.

25                   Se hace burbujear ozono en una suspensión es



10 11  
pesa de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{p}$ -metoxibencil/tetra-  
zol-5-il)penam (1.80 gramos, 0.005 moles) en cloruro de  
metileno (100 mililitros) a temperatura de 5° C. durante  
tres horas. La liofilización de la mezcla de reacción pro-  
porciona el sulfóxido.,

5

B. Conversión de A en el  $\Delta^3$ -cefem correspon-  
diente.

Una mezcla de sulfóxido de A anterior (0.376 gra-  
mos, 0.005 moles), fosfato de dihidrógeno de fenilo (0.174  
gramos, 0.001 mol) y piridina (0.091 gramos, 0.001 mol) en  
dioxano (50 mililitros del mismo anhidro, exento de peróxi-  
do) se somete a reflujo durante ocho horas y la condensa-  
ción se hizo pasar a través de una columna de alúmina ac-  
tivada neutral antes de hacerse regresar el matraz de reac-  
ción. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad al  
vacío y el residuo se absorbe en cloruro de metileno (50  
mililitros) y agua (50 mililitros) y se mezcla completa-  
mente. La mezcla se lava sucesivamente con bicarbonato de  
sodio acuoso diluido (20 mililitros), agua (1 vez 20 mi-  
lilitros) y salmuera saturada. La solución de cloruro de  
metileno se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora bajo presión reduci-  
da para proporcionar el producto deseado.

10

15

20

25

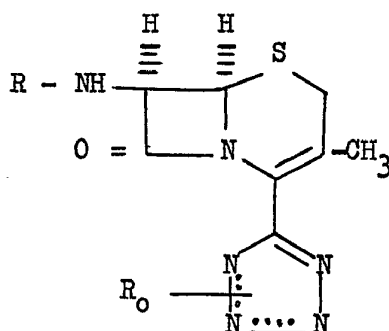
Quando se repiten los procedimientos anterior-  
mente mencionados, pero el 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{p}$ -  
-metoxibencil/tetrazol-5-il)penam usado en los mismos se



19 No.

reemplaza por una cantidad equimolar del 6-amino-2,2-dimetil-3-(substituido)tetrazol-5-il)penam apropiado, se producen los siguientes compuestos:

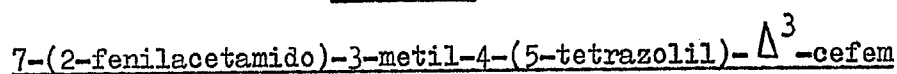
5  
10



	R	R <sub>0</sub>
	tritilo	1-(p-metoxibencilo)
15	tritilo	1-furfurilo
	H	1-(o-acetoxibencilo)
	H	1-(p-hidroxibencilo)
	H	1-(o-hidroxibencilo)
	H	1-(p-benciloxibencilo)
20	H	1-(pivaloiloximetilo)
	fenilacetamido	1-(acetoximetilo)
	fenilacetamido	1-(p-benciloxibencilo)
	fenilacetamido	1-metoximetilo

EJEMPLO 5

25



19 NOV 1975

A. Sulfóxido de 6-(2-fenilacetamido)-  
-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

Una solución de 5.3 gramos, 0.0148 moles)  
de ácido acético de 6-(2-fenilacetamido-2,2-dimetil-  
5 -3-(5-tetrazolil)penam (15 mililitros) y peróxido de  
hidrógeno al 30 por ciento (3 mililitros) se agita a  
temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla  
de reacción se diluye hasta 200 mililitros con agua  
para proporcionar una solución turbia que se filtra  
10 a través de tierra de diatomeas. La solución acuosa  
cristalina obtenida de esta manera se seca por con-  
gelación para suministrar un sólido amorfo que se ex-  
trae con diclorometano. La materia insoluble se fil-  
tra. La solución de diclorometano se evapora bajo pre-  
15 sión reducida; el residuo se forma en una suspensión  
espesa con éter de dietilo, se filtra y el material  
filtrado se evapora para proporcionar el compuesto  
del encabezado: Rendimiento = 1.6 gramos (29 por cien-  
to)  $\nu$  (KBr) 1784, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{rnm}$  ( $\text{D}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ ),  
20 7.35 ppm (s, 5H), 6.00 (d, 1H), 5.5 a 5.3 (m, 2H),  
3.65 (s, 2H), 1.60 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

B. El producto del procedimiento A ante-  
rior se convierte en el compuesto  $\Delta^3$ -cefem del en-  
cabezado, mediante el procedimiento del Ejemplo 1.

25

8.11.75



PREPARACION A

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibencil/tetrazol-5-il)penam.

5 (A). 5-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-metoxibencil/carbamoil)penam.

10 A una suspensión espesa agitada de 86.4 gramos (0.8 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 600 mililitros de cloroformo anhidro se añaden 11.2 mililitros (0.4 moles) de trietilamina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se obtiene una solución cristalina (aproximadamente 15 minutos). A esta solución se añaden luego, en porciones a través de un período de aproximadamente 25 minutos, 134.9 gramos (0.44 moles) de cloruro de triifenilmetilo 90 por ciento puro, a temperatura ambiente. La agitación se continúa durante 64 horas adicionales y luego se añaden 5.6 mililitros de trietilamina. La solución se enfría a temperatura de 0° a 5° C. y luego se añade por gotas una solución helada de 38 mililitros (0.4 moles) de cloroformiato de etilo en 80 mililitros de cloroformo durante 30 minutos con la temperatura de reacción siendo mantenida entre 4° y 9° C. Después de 15 minutos adicionales de agitación, se inyectan en el medio de reacción 52.4 mililitros (0.4 moles) de 4-metoxibencilamina,

15  
20  
25

19 NOV 1975



5 debajo de la superficie del solvente, a temperatura de 4º a 9º C. y a través de un período de 30 minutos. La agitación se continúa durante 30 minutos adicionales a temperatura de 3º a 6º C. durante 20 minutos, mientras el medio de reacción se calienta a temperatura de 20º C. La mezcla de reacción luego se lava con agua, seguida de salmuera. Finalmente, se seca usando sulfato de magnesio para proporcionar una solución de cloroformo de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-metilbencil)-7-carbamoil)penam.

10

(B) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibencil)-7tetrazol-5-il)penam.

15

A una solución de cloroformo que contiene 69.4 gramos (0.120 moles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-metoxibencil)-7carbamoil)penam, y que tiene un volumen de 133.3 mililitros, preparada mediante el método que se describe en (A) anterior, se añade una cantidad adicional de 132.7 mililitros de cloroformo, seguida por 29.1 mililitros (0.360 moles) de piridina. Esta solución se enfría a temperatura de 10º C. y luego se añaden con agitación durante 15 minutos, 26.22 gramos (0.126 moles) de pentacloruro de fósforo. La agitación se continúa a temperatura de aproximadamente 10º C. durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas adicionales, proporcionando una solución de cloruro de imino. A una alícuota de una sexta parte de esta solución

20

25

8.11.75



de cloruro de imino, se añaden 4.85 mililitros (0.060 moles) de piridina, seguido por 2.42 mililitros (0.060 moles) de metanol a temperatura de aproximadamente 25°C., con agitación. Después de 15 minutos adicionales de agitación, se añaden 2.03 gramos (0.038 moles) de cloruro de amonio, seguido por 2.59 gramos (0.039 moles) de azida de sodio 95 por ciento pura. La mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente durante 4 horas adicionales. En este punto se añaden 400 mililitros de agua y 200 mililitros de cloroformo y luego las capas se separan. La fase orgánica se lava con agua y se seca usando sulfato de magnesio, y luego se concentra hasta un volumen pequeño al vacío. Esta solución de cloroformo final se añade por gotas con agitación a un volumen grande de éter de diisopropilo y, después de 30 minutos, el material precipitado que se ha formado se filtra. Esto proporciona 6.1 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-(4-metoxibencil)tetrazol-5-il)penam. El espectro infrarrojo del producto (disco de KBr) muestra una banda de absorción a 1790 centímetros<sup>-1</sup> (Beta-lactama); y el espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl<sub>3</sub>) muestra absorciones de banda a 7.25 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5.40 ppm (singulete amplio, hidrógenos de bencilo), 5.05 ppm (singulete, hidrógeno de C-3), de 4.50 a 4.30 ppm (multiplete, hidrógenos de C-5 y C-6), 3.70 ppm (singulete,



hidrógenos de metoxi), de 3.50 a 3.10 ppm (cresta amplia, NH), 1.50 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 0.75 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2).

5

PREPARACION B

6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-benciloxibencil/tetrazol-5-il)penam

10

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-benciloxibencil/carbamoil)penam. A una solución agitada de 20.0 gramos de ácido 6-trifenilmetilamino-penicilánico (Sheehan y Henery-Logan, Journal of the American Chemical Society. 81, 5836, [1959] en 140 mililitros de acetona, a temperatura de 0º a 5º C., se añaden 6.08 mililitros de trietilamina seguido por 5.78 mililitros de cloroformio de isobutilo. Después de 10 minutos adicionales, la mezcla se filtra directamente en una solución agitada de 9.28 gramos de 4-benciloxibencilamina en 1,000 mililitros de agua y 300 mililitros de acetona, a temperatura ambiente. La mezcla obtenida de esta manera se agita durante 4 minutos y luego se agregan 500 mililitros de agua adicionales. La agitación se continúa durante 7 minutos adicionales y luego la mezcla de reacción se extrae con éter. El éter se seca usando sulfato de magnesio anhidro

15

20

25



19

5 y luego se evapora hasta sequedad al vacío. El producto  
crudo obtenido de esta manera se redissuelve en 200 mili-  
tros de éter y luego se añade por gotas, a través de un  
período de 10 minutos, a 2,500 mililitros de hexano. El  
producto sólido que se precipita se filtra, proporcionan-  
do 21.5 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-  
-(N-4-benciloxibencil/7carbamoil)penam.

10 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(cloro-  
N-4-benciloxibencil)imino/7metil)penam -- A una solu-  
ción agitada de 2.0 gramos de la amida anteriormente des-  
crita en 10 mililitros de cloroformo seco a temperatura  
de 0° a 5°C. se añaden 0,99 mililitros de piridina, se-  
guido por 5.42 mililitros de una solución de fosgeno en  
cloroformo de 2.26 M. La mezcla de reacción luego se agi-  
15 ta a temperatura ambiente durante la noche. En este pun-  
to, se evapora hasta sequedad al vacío, rindiendo una go-  
ma viscosa, que se extrae con 100 mililitros de éter. El  
éter se filtra y la evaporación del material filtrado pro-  
porciona el cloruro de imino como una espuma de color ama-  
20 rillo.

25 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-ben-  
cilo**x**ibencil/7tetrazol-5-il)penam -- El cloruro de imino  
anteriormente descrito se redissuelve en 8 mililitros de  
N, N-dimetilformamida seca. A esta solución se añaden  
249 miligramos de azida de potasio y la solución turbia



se agita a temperatura ambiente durante 2.25 horas. El solvente se evapora a temperatura ambiente al alto vacio, dejando una goma de color pardo. La fase de este residuo divide entre 60 mililitros de agua y 150 mililitros de éter. La fase de éter se separa, se lava con salmuera saturada, se seca usando sulfato de sodio anhidro y finalmente se evapora hasta sequedad al vacio. El residuo está constituido de 980 miligramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-benciloxibencil/tetrazol-5-il)penam. Su espectro de resonancia magnética nuclear (en CDCl<sub>3</sub>) muestra bandas de absorción a 7.30 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5.45 ppm (Cuarte te, hidrógenos de bencilo), 5.05 ppm (singulete, hidróge no de C-3), 5.500 ppm (singulete, hidrógenos de bencilo), 4.40 ppm (multiplete, hidrógenos de C-5 y C-6), 1.40 ppm (singulete, hidrógeno de C-2) y 0.70 pmm (singulete, hi drógeno de C-2).

6-Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-furfuril tetrazol-5-il)penam

(A) 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-furfuril carbamoil)penam,

A una suspensión espesa agitada de 216 gramos (1 mol) de ácido 6-aminopenicilánico en 1500 mililitros de cloroformo, se añaden a temperatura de 25° a 30°C., 278 mililitros (2 moles) de trietilamina. A la solución



obtenida de esta manera se añaden en porciones durante un período de 25 minutos, 306 gramos (1.1 mol) de cloruro de trifenilmetilo a temperatura de 25° a 30°C. La agitación se continua luego durante 44 horas a temperatura ambiente.

5

Una porción de 522 mililitros (0.25 moles) de la solución del ácido 6-(trifenilmetilamino)-penicilánico anteriormente citado se enfría a temperatura de 4°C. y luego se añaden 3.5 mililitros de trietilamina. Con agitación vigorosa se añaden luego 23.75 mililitros de cloroformiato de etilo a temperatura de 5° a 10°C. La agitación se continua durante 30 minutos adicionales a temperatura de aproximadamente 6°C. al final de la adición y luego se inyectan en el medio de reacción 8.43 mililitros de furfurilamina por debajo de la superficie del solvente. A intervalos de 10 minutos se inyectan luego hacia el medio de reacción porciones adicionales de furfurilamina (5.90 mililitros, 4.22 mililitros y 3.54 mililitros) de una manera semejante. El volumen total de la furfurilamina que se añaden es 22.09 mililitros (0.25 moles) y la temperatura se mantiene a aproximadamente 6°C. a través de la adición de la amina. Cuando se completa la adición de la amina, el baño de enfriamiento se quita y el medio de reacción se agita a temperatura de aproximadamente 25°C. durante 45 minutos. Se

10

15

20

25



lava luego sucesivamente con tres porciones de agua y una porción de salmuera. Finalmente se seca, usando sulfato de magnesio anhidro. Esto proporciona 610 mililitros de una solución de cloroformo de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-furfurilcarbamoil)penam.

5 El espectro de resonancia magnética nuclear de esta solución mostró absorciones a 7.3 ppm (17H, m), 6,2 ppm (1H, m), 4.35 ppm (3H, m), 4.05 ppm (2H, s), 1.6 ppm (3H, s) y 1.35 (3H, s).

10 (B) 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-furfuriltetrazol-5-il)penam.

A una solución agitada de 3.05 gramos (5.7 milimoles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-furfurilcarbamoil)penam en 8 mililitros de cloroformo a temperatura de 0°C., se añaden 1.35 mililitros (17 milimoles) de piridina seguido por 2.64 mililitros de una solución de fosgéno en cloroformo de 4.33 M. La agitación se continuó luego durante una hora a temperatura de 25°C. El cloroformo y el exceso de fosgéno y piridina se remueven luego mediante evaporación al vacío y el residuo se redissuelve en 5 mililitros de cloroformo. La solución se enfrió a temperatura de 0°C. y luego se añaden 2.25 gramos (14.4. milimoles) de azida de tetrametilguanidinio en varias porciones pequeñas. La agitación se continua durante 15 minutos a temperatura ambiente y lue-

15

20

25



go se añaden 20 mililitros de cloroformo seguido por  
 30 mililitros de agua y el pH se ajusta hasta un va-  
 lor de 6.5. La capa de cloroformo se separa, se lava  
 con agua, seguida por salmuera y luego se seca (MgSO<sub>4</sub>).  
 5 La remoción del solvente mediante evaporación al vacío  
 deja 3.37 gramos de una espuma de color rojo oscuro.  
 La espuma se redisuelve en un volumen pequeño de clo-  
 roformo y se absorbe en la columna del gel de sílice  
 cromatográfico. La elución de la columna con cloroformo  
 10 seguida por evaporación de las fracciones apropiadas  
 al vacío, proporciona 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dime-  
 til-3-(1-furfuriltetrazol-5-il)penam. El espectro de  
 resonancia magnética nuclear del producto (CDCl<sub>3</sub>) mues-  
 tra absorciones a 7.40 ppm (m, 16H), 6.40 ppm (m, 2H),  
 15 55.0 ppm (s, 2H), 5.20 ppm (s, 1H), 4.90 ppm (m, 2H),  
 1.60 ppm (s, 3H), y 0,80 ppm (s, 3H).

PREPARACION D

20 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-5-metilfurfu-  
ril/tetrazol-5-il)penam

Se prepara el compuesto del encabezado de  
 acuerdo con el procedimiento de Preparación C, pero  
 usando 5-metilfurfurulamina en vez de furfurilamina.  
 25

5 El espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto muestra absorciones a 7.36 ppm (m, 15H), 6.33 ppm (m, 1H), 5.93 ppm (m, 1H), 5.50 ppm (s, 2H), 5.20 ppm (s, 1H), 4.50 ppm (m, 2H), 3.23 ppm (d, 1H), 2.26 ppm (s, 3H), 1.63 ppm (3, 3H) y 0.90 ppm (m, 3H).

PREPARACION E

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{2}$ ,4-dimetoxibencil)-7-tetrazol-5-il-penam

---

10

Se prepara el compuesto del encabezado en un rendimiento total del 46 por ciento a partir del ácido 6-(trifenilmetilamino)penicilánico reemplazando la furfuralamina de la Preparación C por 2,4-dimetoxibencilamina. El producto crudo se purifica mediante recristalización de una mezcla de cloruro de metileno y metanol. El espectro de resonancia magnética nuclear del producto ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra absorciones a 7.40 ppm (m, 16H), 6.45 ppm (m, 2H), 5.40 ppm (s, 2H), 4.50 ppm (m, 2H), 3.75 ppm (s, 3H), 3.70 ppm (s, 3H), 1.55 ppm (s, 3H) y 0.90 (s, 3H).

15

20

PREPARACION F

Se repite el procedimiento de la preparación E, con la excepción de la furfuralamina se reemplaza por

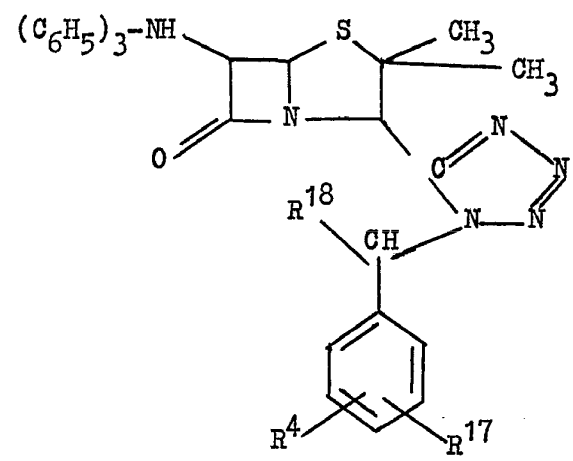
25



una cantidad equimolar de la amina apropiada para producir los siguientes congéneres:

5

10



15

20

25

R <sup>4</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>
4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H
2-Cl	4-CH <sub>3</sub> O	H
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	H
3-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	H
4-CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub>
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
3-Br	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4-F	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	H	H
4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
H	H	CH <sub>3</sub>
4-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

19 NOV 1954

PREPARACION G

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{4}$ -hidroxiben-  
cil $\sqrt{7}$ -tetrazol-5-il)penam

---

5 (A) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N- $\sqrt{4}$ -hi-  
droxibencil $\sqrt{7}$ carbamoil)penam

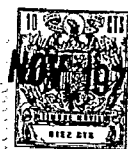
10 A una suspensión espesa agitada de 43.2 gra-  
mos (0.20 moles) del ácido 6-aminopenicilánico en 300  
mililitros de cloroformo se añaden 55.6 mililitros  
(0.40 moles) de trietilamina seguido por 61.2 gramos  
(0.22 moles) de cloruro de trifenilmetilo a temperatura  
ambiente. La agitación se continúa luego durante 48 ho-  
ras adicionales a temperatura ambiente.

15 Una porción de 120 mililitros (que contiene  
0.060 moles de 6- $\sqrt{7}$ trifenilmetilamino $\sqrt{7}$ penicilánato) de  
trietilamonio de la solución de cloroformo anteriormen-  
te citada se retira luego. Se diluye con 40 mililitros  
20 adicionales de cloroformo y luego se añaden 1.67 milili-  
tros (0.012 moles) de trietilamina. La mezcla se enfría  
a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hie-  
lo y luego se añaden a la vez con agitación 6.48 milili-  
tros de cloroformiato de etilo. La agitación se continúa  
durante 30 minutos con enfriamiento con baño de hielo y  
25 luego se añaden 7.5 gramos (0.060 moles) de 4-hidroxi-

19



bencilamina. La agitación se continua durante 10 minutos con enfriamiento con baño de hielo y luego durante una hora adicional sin enfriamiento. En este punto, la solución de cloroformo se lava con agua seguida por salmuera y luego se seca usando sulfato de sodio anhidro. La remoción del solvente mediante evaporación al vacío proporciona la amida cruda. La amida cruda se redissuelve en 50 mililitros de cloroformo y se absorbe en una columna de gel de sílice de calidad cromatográfica. La columna se eluye con cloroformo tomando fracciones de 400 mililitros. Las fracciones 9 a 15 se combinan y se concentran hasta formar un aceite que se solidifica al triturarse con cloruro de metileno. Después de trituración adicional con éter, se obtienen 12.63 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidroxibencil)carbamoil)penam de temperatura de fusión de 166° a 168°C. (con descomposición). El espectro infrarrojo del producto (solución de CHCl<sub>3</sub>) muestra absorciones a 1785 centímetros<sup>-1</sup> (beta-lactama) y 1675 centímetros<sup>-1</sup> (amida I). El espectro de resonancia magnética nuclear del producto (CDCl<sub>3</sub>) muestra absorciones a 7.60-6.40 ppm (multiplete, 2H, hidrógenos aromáticos e hidrógeno de amida), 4.70-4.10 ppm (multiplete, 5H, hidrógenos de C-5 y C-6, hidrógenos de bencil metileno e hidrógeno de C-3), 2.98 ppm (doblete, 1H, nitrógeno de amina), 1.64 ppm (singule-



te, 3H, hidrógenos de metilo de C-2) y 1.31 ppm (singulete, 3H, hidrógenos de metilo de C-2).

5 (B) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-hidroxibencil/7tetrazol-5-il-penam

10

A una solución agitada de 1.69 gramos (3 milimoles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidroxibencil/7carbamoil)penam (que se prepara tal y como se describe en A) en 9 mililitros de cloroformo se añade 1 mililitros (12 milimoles) de piridina. La solución se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo y se añaden 0.80 mililitros de cloro-trimetilsilano. La solución se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente y luego de nuevo se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. Se añade fosgeno (1.5 mililitros de una solución en cloroformo de 4.3M (6.45 milimoles) y el baño de enfriamiento se retira. La agitación se continua durante uno, punto 5 horas adicionales y luego todos los componentes volátiles se remueven mediante evaporación al vacío.

15

20

El residuo aceitoso se redisuelve en 6 mililitros de cloroformo y la solución se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo. A la solución agitada se añaden 0.95 gramos (6 milimoles) de

25

azida de tetrametilguanidinio y luego la agitación se continua durante una hora adicional a temperatura ambiente. En este punto se añaden 25 mililitros de agua seguido por una cantidad suficiente de hidróxido de sodio de concentración 1 N para llevar el pH de la fase acuosa a un valor de 10. La capa de cloroformo se separa, se lava con agua se seca usando sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo aceitoso (2.3 gramos) se disuelve en un pequeño volumen de cloroformo y se absorbe en una columna de 30 gramos de gel de sílice cromatográfico. La columna se eluye con cloroformo tomando fracciones de 50 mililitros. Se combinan las fracciones 13 a 19 y se concentran al vacío para proporcionar 0.71 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-(4-hidroxibencil)tetrazol-5-il)penam. El espectro infrarrojo del producto (en  $\text{CHCl}_3$ ) muestra una absorción a 1780  $\text{cm}^{-1}$  (beta-lactema). El espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra absorciones a 7.80-6.67 ppm (multiplete, 20H, hidrógenos aromáticos e hidrógeno fenólico), 5.66-5.10 ppm (cuartete, 2H, hidrógenos de bencil metileno), 5.02 ppm (singulete, 1H, hidrógeno de C-3), 4.60-4.20 ppm (multiplete, 2H, hidrógeno de C-5 y C-6), 3.10 ppm (doblete, 1H, hidrógeno de amina), 1.44 ppm (singulete, 3H, hidrógenos de metilo de C-2) y 0.71 ppm (singulete, 3H, hidró-



19

genos de metilo de C-2).

PREPARACION H

5      6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-acetoxibencil-  
tetrazol-5-il)penam

---

10      A una solución agitada de 1.69 gramos (3 mili-  
moles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hi-  
droxibencil-carbamoil)penam en 9 mililitros de cloroformo  
se añaden 1 mililitro (12 milimoles) de piridina. La  
solución se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C.  
en un baño de hielo y se añaden lentamente 235 miligra-  
mos de cloruro de acetilo. La solución se agita durante  
15      2 horas a temperatura ambiente y luego de nuevo se enfría  
a temperatura de aproximadamente 4°C. Se añade fosgeno  
(1.5 mililitros de una solución en cloroformo de 4.3 M  
5.45 milimoles) y el baño de enfriamiento se remueve.  
La agitación se continúa durante 1.5 horas adicionales  
20      y luego todos los componentes volátiles se remueven me-  
diante evaporación al vacío. El residuo se redisuelve  
en 6 mililitros de cloroformo y la solución se enfría a  
temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo.  
A la solución agitada se añaden 0.95 gramos de azida de  
25      tetrametilguanidinio y luego la agitación se continúa

8.11.75

- 70 -



5 durante una hora adicional a temperatura ambiente. En este punto, se añaden 25 mililitros de agua seguido por una cantidad suficiente de hidróxido de sodio de concentración 1N para llevar el pH de la fase acuosa a un valor de 10. La capa de cloroformo se separa, se lava con agua se seca usando sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad al vacío. Esto proporciona 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-acetoxibencil)-tetrazol-5-il)penam crudo que se purifica mediante cromatografía.

10 Cuando se repite el procedimiento anteriormente citado excepto que se reemplaza el cloruro de acetilo por una cantidad equimolar de anhídrido fórmico-acético y éter de metilo de clorometilo respectivamente, el producto es 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-formiloxibencil)-tetrazol-5-il)penam y 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoximetoxi)bencil)-tetrazol-5-il)penam, respectivamente.

20 PREPARACION I

P-toluensulfonato de 6-Amino-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibencil)-tetrazol-5-il)penam

25 A una suspensión espesa agitada de 143 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibencil)-tetrazol-5-il)penam en 1,000 mililitros de acetona

19 NOV 1975

seca se añaden 45.0 gramos de monohidrato de ácido p-toluensulfónico a temperatura ambiente. Los sólidos se disuelven lentamente proporcionando una solución cristalina. Después de aproximadamente 15 minutos el producto comienza a precipitarse. La agitación se continúa durante 45 minutos adicionales después de que comienza a aparecer el producto y luego se filtra una primera cosecha del producto y se lava con cloroformo. La acetona se evapora hasta sequedad y el residuo sólido se forma en una suspensión espesa durante 45 minutos en 300 mililitros de cloroformo. Esto proporciona una segunda cosecha del producto. Las dos cosechas se combinan, se forman en una suspensión espesa durante una hora en 1,000 mililitros de cloroformo, se filtran y se secan al vacío proporcionando 123 gramos de p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-(4-metoxibencil)tetrazol-5-il)penam de temperatura de fusión de 174° a 175.5°C. El espectro infrarrojo (disco de KBr) del producto muestra una banda de absorción a 1795 centímetros<sup>-1</sup>. El espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-d<sub>6</sub>) muestra bandas de absorción a 7.20 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5.80 ppm (multiplete, hidrógenos de bencilo, hidrógeno de C-5 e hidrógenos de C-3), 5.20 ppm (doblete, hidrógeno de C-6), 3.75 ppm (singulete, hidrógenos de metoxi, 2.35 ppm

19 NOV



(singulete, hidrógenos de sulfonato de metilo), 1.70 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 0,85 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2).

5

PREPARACION J

10

La reacción del 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-tetrazol-5-il-1-substituído)penam con monohidrato de ácido p-toluensulfónico casi de conformidad con el Procedimiento de la preparación I, proporciona los siguientes compuestos como sus sales de p-toluensulfonato:

15

	<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>
	6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{4}$ -benciloxibencil $\sqrt{7}$ tetrazol-5-il)-penam	79
	6-amino-2,2-dimetil-3-(1-furfuriltetrazol-5-il)penam	62
20	6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{5}$ -metilfurfuril $\sqrt{7}$ tetrazol-5-il)penam	54
	6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{2,4}$ -dimetoxibencil $\sqrt{7}$ tetrazol-5-il)penam	99

25

A una solución agitada de 304 miligramos de



19

5 p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-4-ben-  
ciloxibencil/7tetrazol-5-il)penam en 10 mililitros de  
cloruro de metileno se añaden 69.7 microlitos de trie-  
tilamina. Después de 3 minutos se añaden 5 mililitros  
de agua y la mezcla se agita vigorosamente. La fase or-  
gánica luego se remueve, se diluye con éter, se seca  
usando sulfato de magnesio anhidro y se evapora hasta  
sequedad al vacío. El residuo es de 189 miligramos  
10 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-4-benciloxibencil/7-tetrazol-  
-5-il)penam.

PREPARACION K

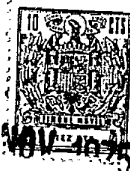
15 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

20  
25

Una solución agitada de 32.0 gramos de p-to-  
luensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxiben-  
cil/7tetrazol-5-il)penam y 24 mililitros de anisol en  
96 mililitros de ácido trifluoacético se mantiene a tem-  
peratura de 40° ± 1°C. durante 35 minutos. El ácido tri-  
fluoacético se remueve luego rápidamente de 120 milili-  
tros que produce una suspensión floculenta blanca. La  
suspensión y el solvente se enfrían a temperatura de  
aproximadamente 0°C. y a los mismos se añaden, en por-  
ciones, 80 mililitros de hidróxido de sodio de concen-



tración 2N proporcionando 2 fases cristalinas. El pH de la fase acuosa en este punto es de aproximadamente 2.7. Las capas se separan, y la fase de éter se descarta. El pH de la fase acuosa se eleva hasta un valor de 4.1 con hidróxido de sodio de concentración 2N. Esta fase acuosa se lava luego con 100 mililitros de éter y se filtra. Se combina con las fases acuosas correspondientes de 4 experimentos idénticos y la solución acuosa total se liofiliza para proporcionar el 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam crudo. Este producto crudo se forma en una suspensión espesa en una cantidad pequeña de agua y se filtra. Luego se resuspende en agua y se disuelve elevando el pH hasta un valor de 7.4 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. La solución cristalina se extrae con éter y los extractos se descartan. El pH de la fase acuosa se ajusta hasta un valor de 4.1 usando ácido clorhídrico diluido y el producto que se precipita se filtra. El espectro infrarrojo del producto muestra una absorción a 1795 centímetros<sup>-1</sup>. Su espectro de resonancia magnética nuclear (en DMSO-d<sub>6</sub>) muestra absorciones a 5.65 ppm (doblete, hidrógeno de C-5), 5.20 ppm (singulete, hidrógeno de C-3), 4.70 ppm (doblete, hidrógeno de C-6), 1.65 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 1.10 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2).



19

5 Cuando cada una de las sales de p-toluensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-tetrazol-5-il-1-substituido)penam que se han descrito en la Preparación J se trata con ácido trifluoacético/anisol de acuerdo con el procedimiento anterior, el producto en cada caso es 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

PREPARACION L

10 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

15 A una solución agitada de 1.69 gramos (3 milimoles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidroxi-bencil)penam que se prepara tal y como se describe (en la Preparación G) en 9 mililitros de cloroformo se añade un mililitro (12 milimoles) de piridina. La solución se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo y se añaden 0.80 mililitros de cloro-trimetilsilano. La solución se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente y luego de nuevo se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. Se añade fosgeno (1.5 mililitros de una solución en cloroformo de 4.3 M, 6.45 milimoles) y el baño de enfriamiento se retira. La agitación se continua durante 1.5 horas adicionales y luego todos los componentes volátiles se remueven mediante evaporación al vacío. El residuo aceitoso se redisuelve en

20

25



6 mililitros de cloroformo y la solución se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo. A la solución agitada se añaden 0.95 gramos (6 milimoles) de azida de tetrametilguanidinio y luego la agitación se continua durante una hora adicional a temperatura ambiente. En este punto se añaden 25 mililitros de agua seguido por una cantidad suficiente de hidróxido de sodio de concentración 1N para llevar el pH de la fase acuosa a un valor de 10. La capa de cloroformo se remueve, se lava con agua, se seca usando sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad al vacío. Esto proporciona el 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-(4-trimetil-siloxibencil)tetrazol-5-il)penam crudo que se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando cloroformo como el eluyente.

A una solución agitada de 200 miligramos del derivado de trimetilsiloxibencilo purificado, en 4 mililitros de tetrahidrofurano, se añaden 0.3 mililitros de hidróxido de sodio de concentración de 1.0N. La solución se agita a temperatura ambiente durante 50 minutos y luego el pH se ajusta a un valor de 5.7 usando ácido clorhídrico al 5 por ciento. El solvente se remueve mediante evaporación al vacío para rendir el 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, crudo.

19 NOV 1975

PREPARACION M

6-Amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam.

5                   A una suspensión espesa de acetona seca (5  
mililitros) y 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-  
-tetrazolil)penam (483 miligramos, 1.0 milimoles) a  
temperatura ambiente se añade monohidrato de ácido p-  
-toluensulfónico (209 miligramos, 1.1 milimoles). La  
10                   solución resultante se agita durante 10 minutos y lue-  
go se añade éter (30 mililitros) a través de un perio-  
do de cinco minutos. La mezcla se agita durante 10 mi-  
nutos después de lo cual el solvente se decanta del  
15                   sólido que se separa. El sólido se disuelve en tetrahi-  
drofurano (30 mililitros) y se coloca en una columna  
(300 x 6 milímetros) empacada con 10 gramos de Florisil  
(silicato de magnesio sintético). La columna se lava  
con tetrahidrofurano hasta que se recoge un total de  
20                   125 mililitros. El eluato se concentra hasta sequedad  
bajo presión reducida a temperatura de 40°C. para pro-  
porcionar 210 miligramos de sólido. El producto sólido  
se forma en una suspensión espesa en éter (30 mililitros),  
se filtra se lava con éter y se seca al aire. Rendimien-  
to = 121 miligramos (50 por ciento). El espectro de re-  
25                   sonancia magnética nuclear (en DMSO-d<sub>6</sub>) muestra bandas



19 NOV 1975

5 de absorción a 1.08 ppm, (2s, 3H cada una, metilos de C-2), e.60 + 5.52 (2d, J=4.0 Hz, 2H, H<sub>5</sub> + H<sub>6</sub>), 5.10 (s, 1H H<sub>3</sub>) y 5.88 (s, 3H, NH<sub>3</sub>) ppm. (s, 3H), 1.59 ppm (s, 3H), 4.60 ppm (d, 1H), 5.52 ppm (d, 1H), 5.10 ppm (s, 1H), y 5.88 ppm (s, 3H).

PREPARACION N

10 6-Amino-2,2-dimetil-3-(2-pivaloiloximetil)tetrazol-5-il)penam

15 A una solución agitada de 0.932 gramos (7.21 milimoles) de quinolina en 8.0 mililitros de cloroformo se añaden 0.840 gramos (4.05 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La suspensión se enfría a temperatura de -15°C. y luego se añade 1.81 gramos (3.84 milimoles) de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-pivaloiloximetil)tetrazol-5-il)penam. La agitación se continua durante 30 minutos adicionales a temperatura de aproximadamente -5°C. y luego se añaden 2.15 gramos (35.7 milimoles) de n-propanol. La agitación se continua durante 30 minutos adicionales de nuevo a temperatura de aproximadamente -5°C. y luego se añaden 25 mililitros de éter de isopropilo-acetona de 90.10 seguido inmediatamente por una solución de 1.35 gramos de cloruro de so-

20

25



5 dio en 6.02 mililitros de agua. La temperatura se ele-  
va hasta 15°C y luego se baja de nuevo hasta -15°C. El  
material precipitado que se forma se filtra y se seca  
proporcionando 1.33 gramos (rendimiento del 88 por  
ciento) del hidrocioruro de 6-amino-2,2-dimetil-3-(2-  
10 pivaloiloioximetil/tetrazol-5-il)penam. El espectro in-  
frarrojo (disco de KBr) muestra absorciones a 1785 cen-  
tímetros<sup>-1</sup> (beta-lactama) y 1750 centímetros<sup>-1</sup> (éster).  
El espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d<sub>6</sub>)  
muestra absorciones a 6.70 ppm (singulete, 2H, hidróge-  
nos de pivaloixoi metileno), 5.75 ppm (doblete, 1H, hi-  
drógeno de C-5), 5.50 ppm (singulete, 1H, hidrógeno de  
C-3), 5.70 ppm (doblete, 1H, hidrógeno de C-6), 1.75 ppm  
15 (singulete, 3H, hidrógenos de metilo de C-2), 1.20 ppm  
(singulete, 9H, hidrógenos de butilo terciario) y 1.10  
ppm (singulete, 3H, hidrógenos de metilo de C-2).

PREPARACION 0

20 6-Amino-2,2-dimetil-3-(1-pivaloiloioximetil/  
tetrazol-5-il)penam

25 Se prepara el compuesto del encabezado en su  
hidrocioruro en un rendimiento del 90 por ciento a par-  
tir de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-pivaloil-



oximetil/tetrazol-5-il)penam usando el método de Prepa-  
 ración V. El espectro infrarrojo (disco de KBr) muestra  
 absorciones a 1780 centímetros<sup>-1</sup> (beta-lactama) y 1740  
 centímetros<sup>-1</sup> (éster). El espectro de resonancia magné-  
 5 tica nuclear (DMSO-d<sub>6</sub>) muestra absorciones a 6.71 ppm  
 (singulete, 2H, hidrógenos de pivaloioximetileno), 5.88  
 ppm (singulete, 1H, hidrógeno de C-3), 5.83 ppm (doble-  
 te, 1H, hidrógeno de C-5), 5.20 ppm (doblete, 1H, hidró-  
 geno de C-6), 1.80 ppm (singulete, 3H, hidrógenos de me-  
 10 tilo de C-2), 1.20 ppm (singulete, 9H, hidrógenos de  
 butilo terciario) y 1.16 ppm (singulete, 3H, hidrógenos  
 de metilo de C-2).

PREPARACION P

15

6-Amino-2,2-dimetil-3-(1-pivaloioximetiltetrazol-5-il)

pern y

6-Amino-2,2-dimetil-3-(2-pivaloioximetiltetrazol-5-il)

penam

---

20

25

A una suspensión agitada de 2.40 gramos de  
 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en 15 milili-  
 tros de N,N-dimetilformamida se añaden 2.8 mililitros  
 de trietilamina. La agitación se continua durante 15  
 minutos adicionales y luego se añaden 2.68 gramos de

19



5

pivalato de clorometilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se diluye con 100 mililitros de agua. Se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua se seca usando sulfato de sodio anhidro y luego se evapora al vacío para proporcionar una mezcla de los compuestos del encabezado. Los isómeros individuales se obtienen mediante separación cromatográfica del producto crudo.

10

La repetición de este procedimiento pero substituyendo 3-bromoftalida por el cloruro de alcanoiloxialquilo apropiado para el cloruro de pivaloiloximetilo proporciona una mezcla isomérica de los productos monoalquilados correspondientes en donde el substituyente de alcanoiloxialquilo o ftalidilo están colocados en la posición 1 o en la posición 2- del anillo de tetrazol. Se preparan de esta manera los siguientes compuestos. (por razones de conveniencia solamente se tabula el substituyente alquilo:)

15

20

25

acetoximetilo

isobutiriloximetilo

hexanoiloximetilo

1-acetoxietilo

1-pivaloiloxietilo

1-hexanoiloxietilo

ftalidilo





19 NOV 1975

turada se seca usando sulfato de sodio anhidro y luego se evapora hasta sequedad al vacío. El producto crudo obtenido de esta manera se redisuelve en cloroformo y la solución se divide en dos porciones iguales. A una de estas porciones se añade un volumen igual de agua. Las capas se agitan vigorosamente y el pH de la fase acuosa se eleva a 6.9 mediante la adición por gotas de una solución de hidróxido de sodio de concentración 0.1N. El cloroformo se separa y se descarta y luego se añade a la fase acuosa una cantidad igual de cloroformo nuevo. Las capas se agitan vigorosamente y el pH se ajusta a un valor de 2.5 usando ácido clorhídrico diluido. El cloroformo se separa, se lava con salmuera saturada se seca usando sulfato de magnesio anhidro y luego se evapora hasta sequedad al vacío. Esto proporciona 197 miligramos de un residuo aceitoso. El residuo se redisuelve en 3 mililitros de cloroformo que luego se añade por gotas a 30 mililitros de hexano. El sólido blanco esponjoso que se precipita se filtra proporcionando 80 miligramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam. Espectro infrarrojo (disco de KBr): 1795, 1660 y 1510 centímetros<sup>-1</sup>. Espectro de resonancia magnética nuclear (DCD<sub>13</sub>): 7.20 ppm (3,5H), 5.55 ppm (m, 2H), 5.15 ppm (s, 1H), 3.60 ppm (s, 2H), 1.40 ppm (s, 3H) y 1.05 ppm (s, 3H).



19

La CIM del compuesto del encabezado contra una cepa de Streptococcus pyogenes es de <0.1 microgramo por mililitro.

5

PREPARACION R

6-(2-Fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Una suspensión espesa agitada de 480 miligramos de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)-penam en 10 mililitros de agua se enfrió a temperatura de 0°C. y luego el pH se ajusta a un valor de 8.0 usando hidróxido de sodio de concentración 1N. A esta solución se añaden luego 0.25 mililitros de cloruro de fenoxiacetilo, en porciones, manteniéndose el pH de la solución entre 7 y 8 durante la adición usando hidróxido de sodio de concentración 0.1N. La solución se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura de 0°C. y a un pH de 8. Se extrae luego con cloroformo y los extractos se descartan. La fase acuosa se acidifica hasta un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido y luego se extrae adicionalmente con cloroformo. Los últimos extractos se secan usando sulfato de calcio y luego se evaporan al vacío para proporcionar el producto crudo como un sólido gomoso. Este se purifica disolviéndose en 20 mililitros de cloroformo y añadiendo la solución resultante, por



gotas a 250 mililitros de hexano. El material precipitado que se forma se filtra proporcionando 385 miligramos de 6-(2-fenoxiacetamido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam como un sólido amorfo blanco. Espectro infrarrojo (disco de KBr): 1785, 1670 y 1540 centímetros<sup>-1</sup>. Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.50-6.70 ppm (m,5H), 5.70 ppm (m,2H), 5.35 ppm (s,3H), 4.60 ppm (s,2H), 1.60 ppm (s,3H) y 1.05 ppm (s,3H).

La CIM del compuesto den encabezado contra la cepa de Streptococcus pyogenes es de <0.1 microgramos por mililitro.

#### PREPARACION S

6-(D-2-Amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

A una solución agitada de 23,8 mililitros de cloroformiato de etilo en 600 mililitros de acetona se añaden 25 mililitros de una solución al 3 por ciento de N-metilmorfolina en acetona. La solución resultante se enfría a temperatura de -40°C. y luego se añaden 75.2 gramos de N-(2-metoxicarbonil-1-metilvinil)-D-2-amino-2-fenilacetato de sodio. La temperatura se ajusta hasta 20°C. y la agitación se continúa durante 28 minutos. La solución se vuelve a enfriar a temperatura de -40°C.



y se añade una solución helada preparada suspendiendo 60.0 gramos de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)pe nam en 250 mililitros de agua y ajustando el pH luego a un valor de 7.0. La solución resultante se agita du  
5 rante 30 minutos sin enfriamiento adicional y luego la acetona se remueve mediante evaporación al vacío. Al residuo acuoso se añade un volumen igual de tetrahydro furano y luego a temperatura de 5°C. el pH se ajusta a un valor de 1.5 con ácido clorhídrico diluido. La mez-  
10 ccla se mantiene a esta temperatura y valor de pH de 30 minutos y luego el tetrahydrofurano se remueve median- te evaporación al vacío. El residuo acuoso se extrae con acetato de etilo seguido por éter y los extractos se descartan. El pH de la fase acuosa restante se ele-  
15 va hasta 5.4 y el producto comienza a cristalizarse. Después de una hora se filtra y se seca. El rendimien- to del producto crudo es de 68.8 gramos.

El producto se suspende en agua a tempera- tura de 25°C y el pH se disminuye hasta 1.5. Después  
20 de agitarse durante un período de tiempo corto los ma- teriales insolubles se filtran y el material filtrado se extrae con éter. La solución acuosa luego se enfría a temperatura de 5°C. y el pH se ajusta a un valor de 5.2. El material sólido que se precipita se filtra pro-  
25 porcionando 62.7 gramos (rendimiento del 58.7 por cien



to) de dihidrato de 6-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-2,2-  
 -dimetil-3-(5-tetrazolil)penam, de temperatura de fusión  
 de 201° a 202°C.  $[\alpha]_D^{25} + 228.2$  (1 por ciento en  
 CH<sub>3</sub>OH). Espectro infrarrojo (Disco de KBr): 1780 cen-  
 5 tímicos<sup>-1</sup> (beta-lactama). Espectro de resonancia mag-  
 nética nuclear (en DMSO-d<sub>6</sub>D<sub>2</sub>O): 7.60 ppm (3, 5H), 5.70  
 ppm (d, 1H), 5.55 ppm (d, 1H), 5.20 ppm (s, 1H), 5.115  
 ppm (d, 1H), 1.50 ppm (s, 3H), 0.90 ppm (s, sH).

Análisis - Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>7</sub>S · 3H<sub>2</sub>O  
 10 (porcentaje): C, 44.95; H, 5.89; N, 22.94; S, 7.50. En-  
 contrado (porcentaje): C, 45.01; H, 5.84; N, 22.81; S,  
 7.34.

El N-(2-metoxicarbonil-1-metilvinil)-D-2-  
 -amino-2-fenil-acetato de sodio se prepara de acetoace-  
 15 tato de metilo y ácido D-2-amino-2-fenilacético median-  
 te el procedimiento usado por Long y otros, (J. Chem.  
 Soc., Londres, Parte C, 1920 [1971]) para el compuesto  
 de p-hidroxi correspondiente.

La CIM del compuesto del encabezado contra  
 20 una cepa de Streptococcus pyogenes es de <0.1 micro-  
 gramos por mililitro.

#### PREPARACION T

25 6-(D-2-Amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido)-2,2-dimetil-  
 -3-(5-tetrazolil)penam



A una solución agitada de 0.19 mililitros de cloroformiato de etilo en 15 mililitros de acetona seca se enfrió a temperatura de 0°C. se añade una gota de N-metilmorfolina, seguido por 576 miligramos de N-  
 5 --(2-metoxicarbonil-1-metilvinil)-D-2-amino-2-(4-hidroxi fenil)acetato de sodio (Long y otros Journal of the Chemical Society [Londres], Parte C, 1920 [1971]). La mezcla se agita durante 30 minutos adicionales, y luego se enfría a temperatura de aproximadamente -30°C. Luego se añade a la misma una solución helada de la sal de sodio de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)-penam, preparada añadiendo hidróxido de sodio al 10 por ciento a una suspensión de 436 mg. de 6-amino-2,2-dimetil-3-  
 10 --(5-tetrazolil)penam en 5 mililitros de agua (para proporcionar un pH de 7.8), seguido por la dilución con 25 mililitros de acetona. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla de reacción se remueve y se agita durante 30 minutos adicionales. En este punto la acetona se remueve mediante evaporación bajo presión reducida, y luego se añaden 20 mililitros de cetona de metilisobutilo al residuo acuoso. El sistema de dos fases se enfría a temperatura de 10°C., se acidifica a un pH = 0.9 con ácido clorhídrico diluido y luego se agita a temperaturas de 10°C. durante 1 hora. La cetona de metilisobutilo se remueve y se descarga. El pH de la fase acuosa se eleva hasta 6.6, y luego se almacena en el refrigerador du  
 15  
 20  
 25

19 NOV 1975



5 rante 3 horas. El material precipitado que se forma se filtra, proporcionando 320 miligramos de 6-(D-2-amino-2-[4-hidroxifenil]acetamido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam. El espectro infrarrojo (disco de KBr) del producto muestra absorciones a 1775 centímetros<sup>-1</sup> (carbonilo de beta-lactama) y 1680 centímetros<sup>-1</sup>) Banda de amida I). El espectro infrarrojo ya se llevó a cabo. El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (en DMSO-d<sub>6</sub>) muestra absorciones a 7.35 ppm y 6.85 ppm (2 dobletes, hidrógenos aromáticos), 5.60 ppm (cuartete, hidrógenos de C-5 y C-6), 5.10 ppm (multiplete, hidrógeno de bencilo y el hidrógeno de C-3), 1.45 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 0.95 ppm (singulete, hidrógenos de metil de C-2).

15 La MIC del compuesto del encabezado contra una cepa de Streptococcus pyogenes es de < 0.1 microgramos por mililitro.

PREPARACION U

20 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam y 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)penam

25 A una suspensión agitada de 10.0 gramos (0.0264



19 NOV 1975

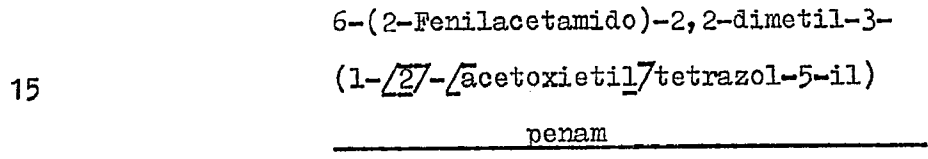
moles) de la sal de sodio de 6-(2-fenilacetamido)2,2-  
-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en 105 mililitros de  
acetona, se añaden 2.6 mililitros de yoduro de sodio  
acuoso al 25 por ciento, seguido por 4.35 gramos (0.0290)  
5 moles) de pivalato de clorometilo., La mezcla se somete  
a reflujo durante 4.5 horas y luego se enfria a tempera-  
tura ambiente. A la mezcla se añaden luego 100 milili-  
tros de agua y la suspensión resultante se extrae con  
acetato de etilo. Los extractos se secaron y se evapora-  
10 ron para proporcionar 6.3 gramos de una espuma blanca.  
La CIM de esta mezcla de los compuestos del encabezado  
contra Strep. pyogenes es de 0.2 microgramos por milili-  
tro.

La espuma blanca se redisolvió en un volumen  
15 pequeño de cloroformo y acetato de etilo, 80:20 y se  
absorbió en una columna de 180 gramos de gel de sílice  
de clase cromatográfica. La columna luego se eluyó con  
cloroformo y acetato de etilo de 80:20, tomando fraccio-  
nes ., Cada fracción consiste de 700 gotas de solvente.  
20 Las fracciones 55 a 95 se combinaron y se evaporaron al  
vacío para proporcionar 2.03 gramos de 6-(fenilacetami-  
do)-2,2-dimetil-3-(2-[pivaloiloximetil]tetrazol-5-il)pe-  
nam. El espectro Infrarrojo (disco de KBr): 1785, 1760,  
1670 y 1515 centímetros<sup>-1</sup>. El espectro de Resonancia  
25 Magnética Nuclear: 7.50 (s, 5H), 6.70 (s, 2H), de 6.00

19 NOV 1975

a 5.60 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), y 1.20 (s, 3H) ppm. Las fracciones 100 a 164 se combinaron y se evaporaron al vacio para proporcionar 0.80 gramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-pivaloiloximetil/tetrazol-5-il)penam. Espectro Infrarrojo (disco de KBr): 1780, 1760, 1670 y 1515 centímetros<sup>-1</sup>. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.50 (s, 5H), 6.80 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) y 1.34 (s, 3H) ppm.

PREPARACION V



La reacción de la sal de sodio de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con cloruro de 1-acetoxietilo, de acuerdo con el procedimiento de la Preparación U, produce el compuesto del encabezado como una mezcla de isómeros, de temperatura de fusión de 55° a 70°C., con rendimiento del 28 por ciento. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (s, 6H), 6.25 (s, 1H), de 5.75 a 5.40 (m, 2H), 5.20



(s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.00 (m, 6H), 1.45 (s, 3H) y  
0.95 (s, 3H) ppm.

PREPARACION W

5

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-  
27-3-ftalidil7tetrazol-5-il)penam

10

La reacción de la sal de sodio de 6-(2-fenil  
acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazol)penam con 3-bromo  
ftalida, de conformidad con el procedimiento de la Pre-  
paración U, produce el compuesto del encabezado como  
una mezcla de isómeros, de temperatura de fusión de 70°  
a 85°C., con rendimiento del 91 por ciento. Espectro In-  
frarrojo (disco de KBr): 1785, 1675 y 1500 centímetros<sup>-1</sup>.  
Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl<sub>3</sub>): 8.05 -  
7.10 (m, 9H), 6.55 - 6.20 (m, 2H), 5.80 (m, 2H), 5.20  
(m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.60 (s, 3H) y 1.00 (s, 3H) ppm.

15

20

PREPARACION X

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-4-ben-  
ciloxibencil7-tetrazol - 5 - il) penam

25

A una solución agitada de 189 miligramos de  
6-amino-2,2-dimetil-3-(1-4-benciloxibencil7tetrazol-

19 NOV 1975

5 -5-il)penam en 4 mililitros de cloroformo, se añaden,  
a temperatura ambiente 0.038 mililitros de piridina  
seguido por 0.057 mililitros de cloruro de fenilaceti-  
lo., La agitación se continúa durante 45 minutos adicio-  
nales y luego la mezcla de reacción se diluye con 25 mi-  
lilitros de cloroformo y luego se lava con agua. La fa-  
se orgánica se seca usando sulfato de magnesio anhidro  
y luego se evapora al vacío. El residuo es de 209 mili-  
gramos (rendimiento del 86 por ciento) de 6-(2-fenil-  
10 acetamido)-2,2-dimetil-3-(1-[4-benciloxibencil]tetrazol-  
5-il)penam. El espectro de Resonancia Magnética Nuclear  
(en CDCl<sub>3</sub>) muestra absorciones a 7.50 - 6.70 ppm (multi-  
plete, hidrógenos aromáticos), 6.4 ppm (doblete, hidró-  
geno de amida), 5.80 - 5.20 ppm (multiplete, hidrógenos  
15 de bencilo e hidrógenos de C-5 y C-6), 5.10 ppm (singulete,  
hidrógeno de C-3), 5.05 ppm (singulete, hidrógenos  
de bencilo) 3.50 ppm (singulete, hidrógenos de fenilace-  
tilmetileno), 1.30 ppm (singulete, hidrógenos de metilo  
de C-2), y 0.85 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de  
20 C-2).

PREPARACION Y

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-  
25 [2] [metoximetil]tetrazol-5-il)penam

La reacción de la sal de sodio de 6-(2-fenil



acetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con éter de clorometilmetilo, de conformidad con el procedimiento de la Preparación U, produce el compuesto del encabezado como una mezcla de isómeros.

5 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el día 6 de Noviembre de 1974, bajo el Nº 521.444, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

#### REIVINDICACIONES

15

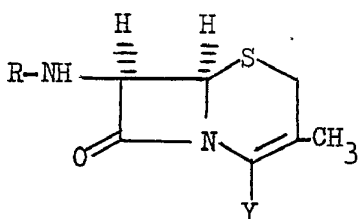
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para preparar un 3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefam de la fórmula

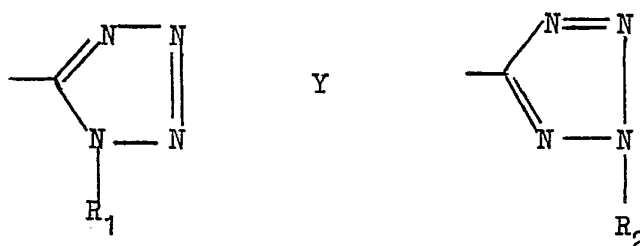
25

8.11.75



5

en donde Y se selecciona del grupo que consiste de



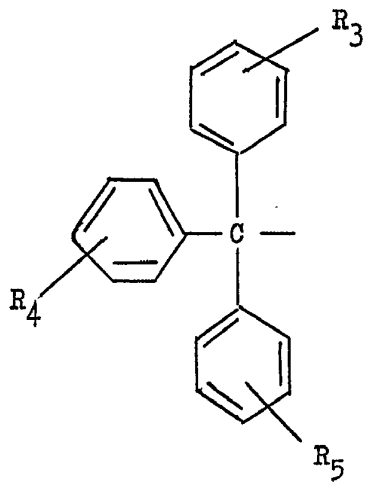
10

en donde R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alcanoiloxietilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, metoximetilo y ftalidilo; R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste de R<sub>2</sub> y el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam; R se selecciona del grupo que consiste de (a) hidrógeno, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, benciloxibencilo; (b) 2-fenilacetilo, 2-fenoxiacetilo, 2-amino-2fenilacetilo; y (c)

15

20

25

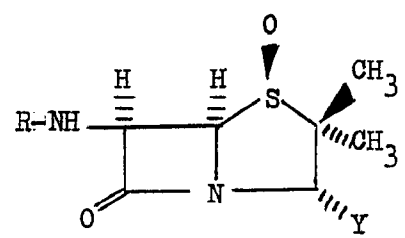


5

en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo, caracterizado por calentar un sulfóxido de 6-amino- o 6-amino-substituído-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula

10

15



20

en presencia de una sustancia de reacción de ácido a temperatura de 80°C. a 175°C. durante un período de tiempo suficiente para efectuar la conversión del mismo.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, en donde R se selecciona del grupo (b).

25

3ª.- Un procedimiento de conformidad con la

8.11.75

reivindicación 1ª, en donde R se selecciona del grupo (a).

5 4ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 1ª, caracterizado en que R se selecciona del grupo (c).

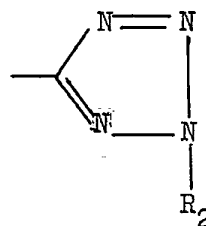
5ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado en que Y es



en donde R<sub>1</sub> es un grupo protector de nitrógeno de tetrazolil penam.

15 6ª.- Un procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado en que Y es

20  
25



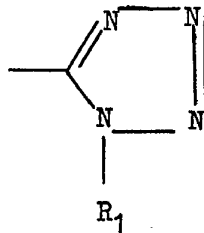
en donde R<sub>2</sub> se alcanoiloximetilo.

8.11.75



7a.- Un procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1a a 4a, caracteriza en que Y es

5

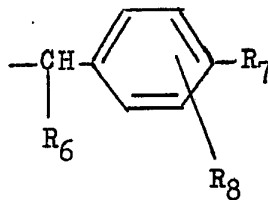


10

en donde R<sub>1</sub> es alcanoiloximetilo.

8a.- Un procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1a a 5a o 7a, caracterizado en que R<sub>1</sub> es

15



20

en donde R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono y fenilo; R<sub>7</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidroxilo, metoxi, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono y benciloxi; y R<sub>8</sub> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, metoxi, alcanoiloxi que

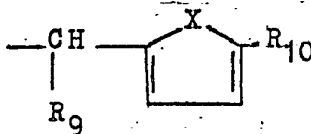
25

8.11.75

*Re*

tiene de dos a cuatro átomos de carbono, fenilo y benciloxi.

5 9ª.- Un procedimiento de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª o 7ª, caracterizado en que  $R_1$  es



10 en donde cada uno de  $R_9$  y  $R_{10}$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; y  $X$  se selecciona del grupo que consiste de oxígeno y azufre.

15 10ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 8ª, caracterizado en que  $R$  es 2-fenilacetilo y  $R_1$  es p-metoxibencilo.

11ª.- Un procedimiento de conformidad con la reivindicación 8ª, caracterizado en que  $R$  es 2-fenoxiacetilo y  $R_1$  es p-metoxibencilo.

20 12ª.- Un procedimiento para preparar un 3-metil-4-(5-tetrazolil)- $\Delta^3$ -cefem.

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

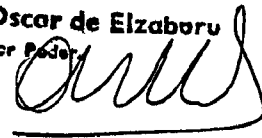
RS

Esta Memoria consta de ciento cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. SET. 1976

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Per Pader



21-9-76  
VGD.