



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A 1
	21	450.397	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		2-8-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.676  
Case 5522 C  
Div. I

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
407.097	17-10-73	E.U.A.
41 FECHA DE PUBLICIDAD	41 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE GEFEM"		
71 SOLICITANTE (S)		
PIZZER INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
235 East 42nd Street, Nueva York, Nueva York, E.U.A.		
72 INVENTOR (ES)		
Wayne Ernest Barth		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		

1

5

10

Esta invención se refiere a derivados cefem.

15 Los compuestos son agentes antibacterianos que son valiosos como suplementos para el forraje para animales, como agentes terapéuticos para el control de enfermedades infecciosas provocadas por bacterias gram-positivas y gram-negativas y para la esterilización de superficies de hospital y similares; y a intermediarios novedosos para su producción. Más específicamente, los compuestos antibacterianos de la presente invención son derivados acilados de compuestos 20 3-amino-3-substituido-Delta<sup>3</sup>-cefem que llevan un grupo 5-tetrazóilo en la posición 4.

25 A pesar del gran número de derivados cefem que se han propuesto para emplearse como agentes antibacterianos, existe aún la necesidad de nuevos agentes.

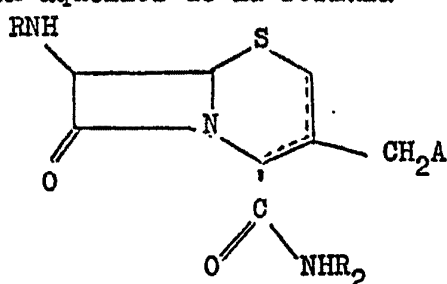
1                    Los compuestos antibacterianos de esta invención  
y los intermediarios a partir de los cuales se preparan me-  
diante acilación son todos novedosos y han sido completamen-  
te imprevistos por la técnica anterior. La Patente de los Es-  
5                    tados Unidos 3.427.302 y 3.468.874 describen derivados de -  
penam que incorporan un grupo tetrazolilo como parte del subs-  
tituyente 6-acilamino, y la Publicación de Patente Japonesa  
71-38503 describe derivados de cefem que incorporan un grupo  
tetrazolilo como parte del sustituyente 7-acilamino. Son  
10                   también conocidos los derivados de cefem con un grupo tetra-  
zoliltiométilo en la posición 3 (Patente de los Estados Uni-  
dos No, 3.641.021). Sin embargo, los compuestos de la presen-  
te invención son singulares porque tienen un grupo tetrazoli-  
lo unido directamente al núcleo.

15                   Los empleos biológicos y no biológicos de los  
tetrazoles han sido revisado recientemente por Benson "Com-  
puestos Heterocíclicos". Elderfield, Ed. Vol. 8, John Wiley  
e Hijos, Inc. Nueva York. N.Y., 1967, Capítulo 1, mientras  
que se señala una compilación de referencias cefem en la pa-  
20                   tente de los Estados Unidos 3.766.176.

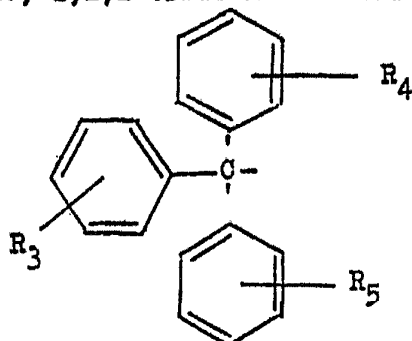
                  Se ha encontrado ahora que ciertos 7-acilamino-  
3-sustituido-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefems y sus sales,  
son útiles como agentes antibacterianos, mientras que cier-  
tos 7-amino sustituido-3-sustituido-4-carbamoil- y 4-(te-  
25                   trazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>- y Delta<sup>2</sup>-cefems son intermediarios va-

1 liosos que conducen a la preparación de estos antibióticos.

Un grupo preferido de compuestos útiles como intermediarios, son aquellos de la fórmula

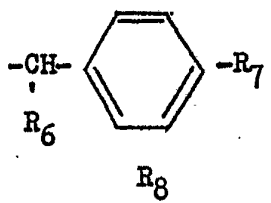


en donde R es hidrógeno o una porción de protección de amino seleccionada del grupo que consiste de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, beniloxicarbonilo y



25 en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son cada uno hidrógeno, cloro, bromo, flúor, metilo, metoxi o fenilo; A es hidrógeno, acetoxi, 1-metiltetrazoliltio o 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-tio; y  $R_2$  es una porción de protección de tetrazol, potencial, seleccionada del grupo que consiste de

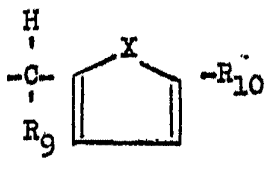
1



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

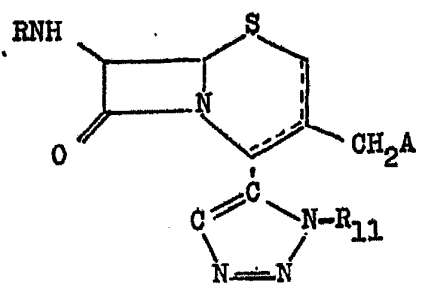


15

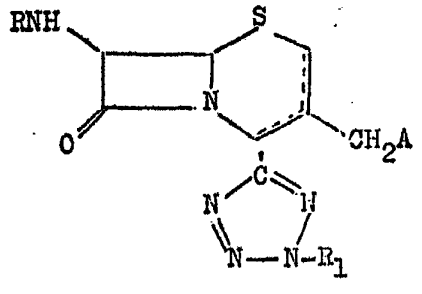
en donde  $R_9$  y  $R_{10}$  son cada uno hidrógeno o metilo y  $X$  es oxígeno o azufre.

Una segunda clase preferida de compuestos son los intermediarios de las fórmulas

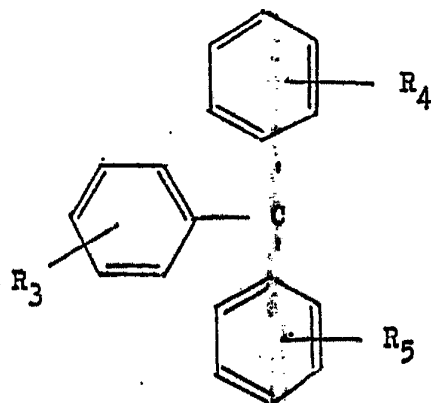
20



25



1 y las sales de los mismos, en donde R es hidrógeno o un grupo  
de protección de amino seleccionado del grupo que consis-  
te de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicar-  
bonilo, benciloxicarbonilo y

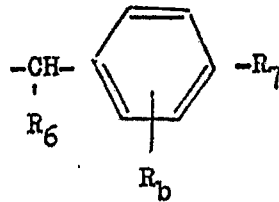


15 en donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son cada uno hidrógeno, cloro, bromo,  
flúor, metilo, metoxi o fenilo; A es hidrógeno, acetoxi, 1-  
metil-5-tetrazoliltio o 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-tio;  $R_1$   
es hidrógeno, alcanciloximetilo que tiene de tres a seis áto-  
mos de carbono, 1-(alcanciloxi)etilo que tiene de 4 a 7 áto-  
mos de carbono, metoximetilo o ftalidilo; y  $R_{11}$  es hidróge-  
no, alcanciloximetilo que tiene de tres a seis átomos de car-  
bono, 1-(alcanciloxi)etilo que tiene de cuatro a siete áto-  
mos de carbono, metoximetilo, ftalidilo o una porción de pro-  
tección de tetrazol potencial seleccionada del grupo que con-  
siste de

20

25

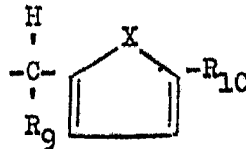
1



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

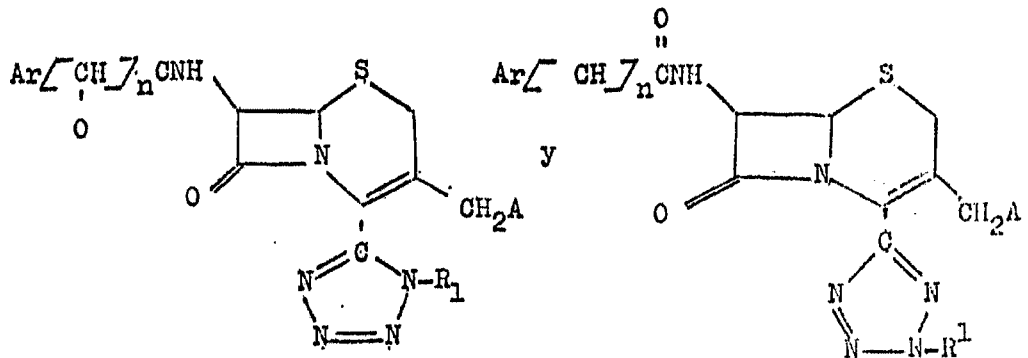


15

en donde  $R_9$  y  $R_{10}$  son cada uno hidrógeno o metilo, y  $X$  es azufre u oxígeno.

Una tercera clase de derivados cefem preferidos y sus sales, son aquellos de la fórmula

20



25

1 en donde Ar es ciano, bromo, fenilo, fenilo mono- o disubs-  
tituido en donde cada substituyente es hidroxilo, flúor, cloro,  
bromo, amino, metoxi, o metilo, fenoxi, feniltio, piridiltio,  
5 tienilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio o 1-tetrazolilo; Q  
es hidrógeno, hidroxilo, azida, amino o carboxi; n es un ente-  
ro de 0 o 1; A es hidrógeno, acetoxi, 1-metiltetrazil-5-iltio  
o 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio; y R<sub>1</sub> es hidrógeno, -  
alcanoiloximetilo que tiene de tres a seis átomos de carbono,  
10 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de cuatro a siete átomos de  
carbono, metoximetilo o ftalidilo, con la condición de que  
cuando Ar es piridiltio, fenoxi, feniltio, 2-metil-1,3,4-tia-  
diazol-5-iltiométilo, ciano o bromo, y n es 1, Q es hidróge-  
no o carboxi.

También considerados dentro del alcance de la  
15 presente invención, se encuentran los compuestos de la terce-  
ra clase preferida, en donde A, Q, n y R<sub>1</sub> son según se defi-  
nió, y Ar se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,  
alquilo que tiene de uno a once átomos de carbono, alquenilo  
que tiene de dos a doce átomos de carbono, cicloalquilo que  
20 tiene de tres a siete átomos de carbono, cicloalquenilo que  
tiene de cinco a ocho átomos de carbono, cicloheptatrienilo,  
1,4-ciclohexadienilo, 1-aminocicloalquilo que tiene de cua-  
tro a siete átomos de carbono, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo,  
5-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-diclo-  
25 rofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofenil)-4-

1 isoxazolilo, 2-alcoxi-1-naftilo que tiene de uno a cuatro  
átomos de carbono en dicho alcoxi, sidnonilo, furilo, pirí-  
dilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, triazolilo, imi-  
dazolilo, pirazolilo, fenoxi substituido, feniltio substitui-  
5 do, piridiltio substituido, tienilo substituido, furilo subg-  
tituido, piridilo substituido, tetrazolilo substituido, tia-  
zolilo substituido, isotiazolilo substituido, pirimidinilo  
substituido, triazolilo substituido, imidazolilo substituido  
y pirazolilo substituido, cada porción substituida estando  
10 substituida por hasta dos miembros seleccionados del grupo  
que consiste de flúor, cloro, bromo, hidróxi, hidroximetilo,  
amino, N,N-dialquilamino de uno a cuatro átomos de carbono,  
en cada uno de dichos grupos alquilo, teniendo el alquilo  
de uno a cuatro átomos de carbono, aminometilo, aminocetilo,  
15 alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alquil-  
tio que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, 2-aminoetoxi  
y N-alquilamino que tiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Como apreciará fácilmente un experto en la téc-  
nica, el átomo de carbono alfa de la cadena lateral cefem  
antibacteriana a la cual está unida la porción (Q) amino o  
20 hidróxi, es un átomo de carbono asimétrico que permite la  
existencia de dos isómeros ópticamente activos, los isómeros  
D y L así como también la forma racemato DL. De conformidad  
con los hallazgos previos relacionados con la actividad de  
25 dichos cefems que poseen átomos de carbono alfa asimétricos,

1 los compuestos de la presente invención que poseen la confi-  
guración D son más activos que aquellos de la configuración  
L y son los compuestos preferidos, aunque las formas L y DL  
5 de los compuestos presentes están también considerados den-  
tro del alcance de la presente invención.

Además, es importante mencionar, mientras se con-  
sideran los centros asimétricos que existen varios en el  
núcleo Delta<sup>3</sup>-cefem, el bloque de construcción básico a par-  
tir del cual se derivan los compuestos de la presente inven-  
10 ción. Estos isómeros adicionales potenciales no son signi-  
ficativos en este caso, ya que el ácido 7-amino-Delta<sup>3</sup>-cefem-  
4-carboxílico empleado que conduce a los productos de esta  
invención, es aquel que se produce mediante fermentación y  
es, consecuentemente, de una configuración.

15 En una forma similar, el término "grupo de pro-  
tección de tetrazol" o "grupo de protección de nitrógeno de  
tetrazolilcefem" se pretende que represente todos los grupos  
conocidos, u obvios, a un experto en la técnica que pueden  
utilizarse (a) para permitir la síntesis de los compuestos,  
20 en donde R es un grupo de protección de amino y R<sup>2</sup> es dicho  
grupo de protección de nitrógeno de tetrazolil-cefem, median-  
te el procedimiento que empieza con el ácido 7-(amino prote-  
gido)cefem-4-carboxílico descrito en la presente a continua-  
ción; y (b) puede separarse de dicho compuesto en donde R<sup>2</sup>  
25 es dicho grupo de protección de nitrógeno de tetrazolilcefem,

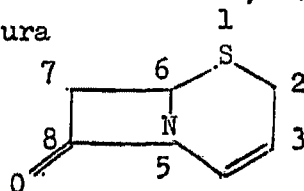
1           en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno  
y un grupo de protección de amino, y R<sup>2</sup> es dicho grupo de pro-  
tección de amino de tetrazolilcefem, utilizando un método  
5           en donde el sistema cíclico de cefem permanece substancialmen-  
te intacto. Similarmente, es la capacidad del grupo de pro-  
tección de nitrógeno de tetrazolilcefem para llevar a cabo  
una función específica lo que va a discutirse con más deta-  
lle en la presente a continuación, en lugar de su estructura  
10           química precisa que es importante; y la novedad de los agen-  
tes antibacterianos de la invención no depende de la estructu-  
ra del grupo de protección. La selección y la identificación  
de los grupos de protección apropiados pueden hacerse rápi-  
da y fácilmente por un experto en la técnica, y se dan en  
la presente a continuación, de varios grupos aplicables.

15           En una modalidad de la invención, se provee un  
procedimiento para preparar aquellos compuestos en donde se  
acila el grupo amino en la posición 7.

20           En otra modalidad de la invención, se producen  
intermediarios en donde el grupo amino en la posición 7. se  
protege por un grupo de protección de amino, mediante la con-  
versión de una amina en la posición 4 a un grupo tetrazolilo  
mientras se protege la amida o el grupo tetrazolilo resultan-  
te, por un grupo de protección de nitrógeno de tetrazolil-  
cefem.

25           Esta invención se refiere a ciertas composicio-

1 nes de materia nuevas y novedosas que son valiosas como agen  
 tes antibacterianos, y como intermediarios para preparar di-  
 chos agentes. Por conveniencia, estos compuestos se identi-  
 fican como derivados de Delta<sup>3</sup>-cefem. El término "Delta<sup>3</sup>-  
 5 cefem" se ha sido definido por Morin y otros, en la Revista  
 de la Sociedad Química Americana, 84, 3400 (1962), como te-  
 niendo la estructura



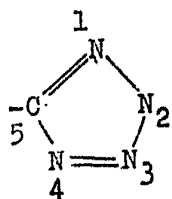
10

Utilizando esta terminología, la cefalosporina C antibiótica  
 bien conocida, se designa como ácido 7-(5-amino-5-carboxi-  
 valeramido)-3-acetoximetil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico.

15

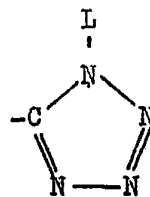
Muchos de los compuestos de esta invención son  
 también tetrazoles 5-substituidos, los cuales pueden existir  
 en dos formas isoméricas, esto es:

20



L

y



25

1

Según se apreciará por un experto en la técnica, cuando el sustituyente representado por L es hidrógeno, las dos formas coexisten en una mezcla en equilibrio, tautomérica, dinámica. Sin embargo, en el caso en donde L representa un sustituyente diferente al hidrógeno, las dos formas representan estructuras químicas diferentes, que no se interconvierten espontáneamente.

5

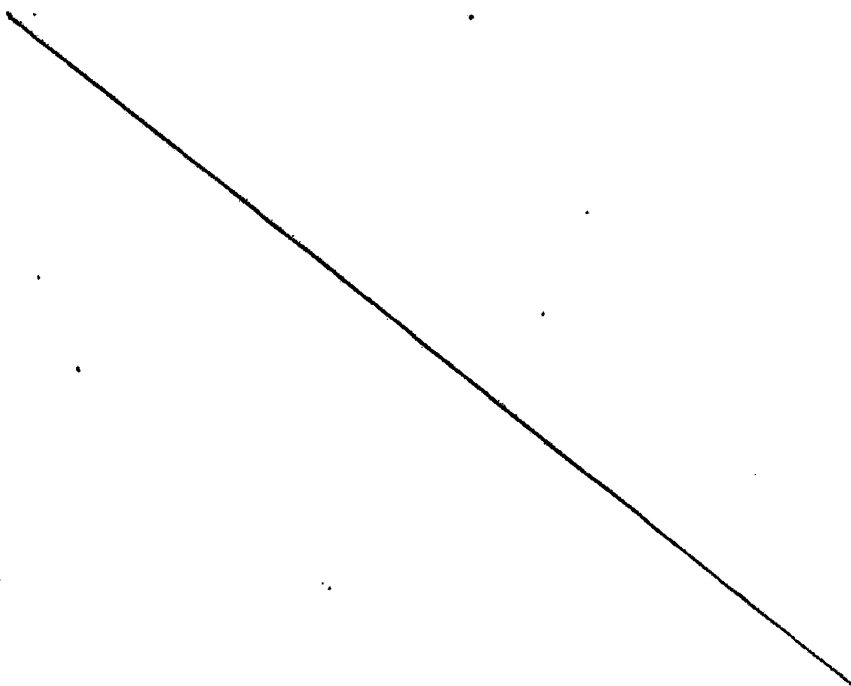
10

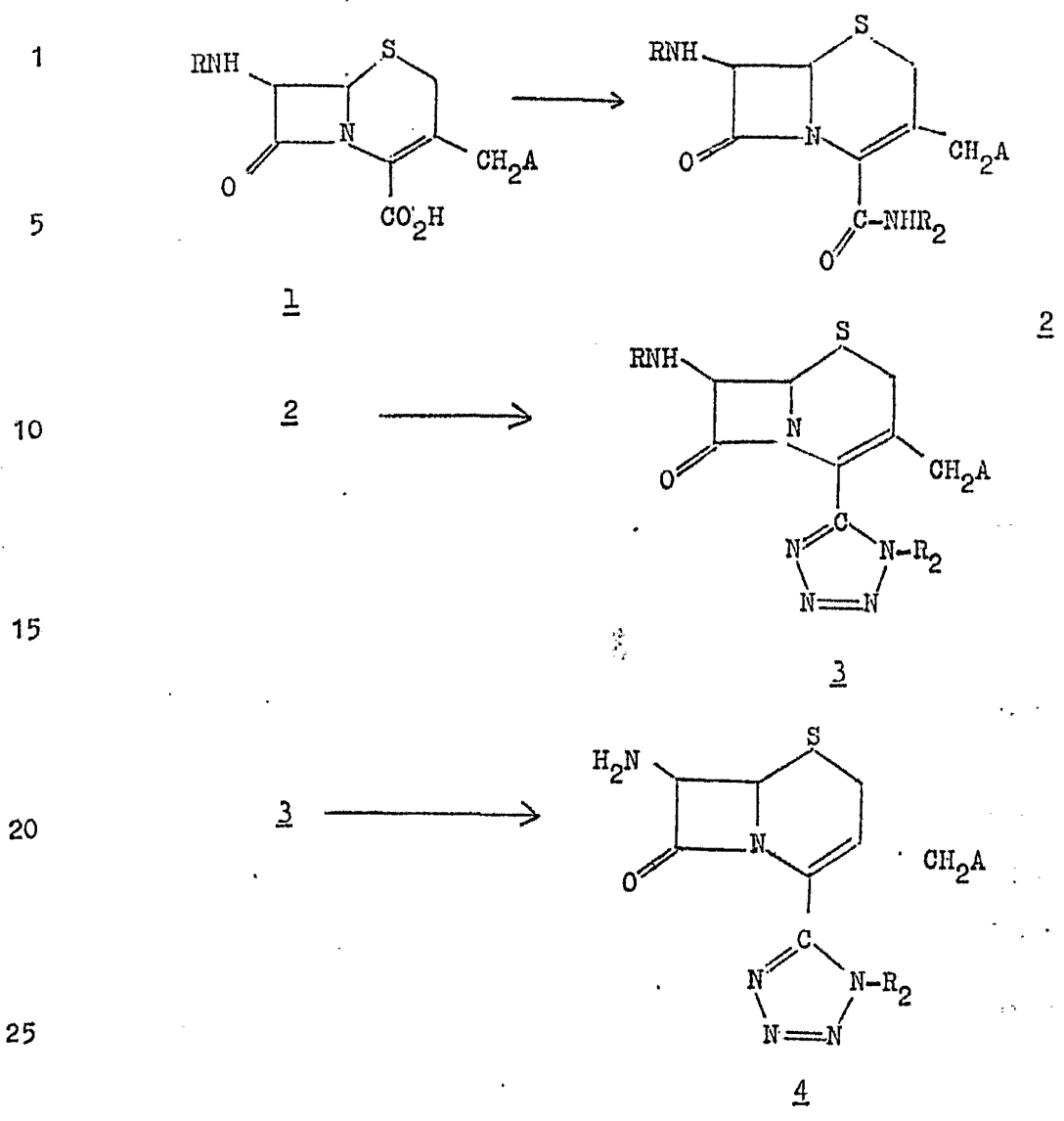
De conformidad con el procedimiento empleado para sintetizar los agentes antibacterianos e intermediarios de cefem de la presente invención, son disponibles dos rutas de preparación. La primera se ilustra como sigue:

15

20

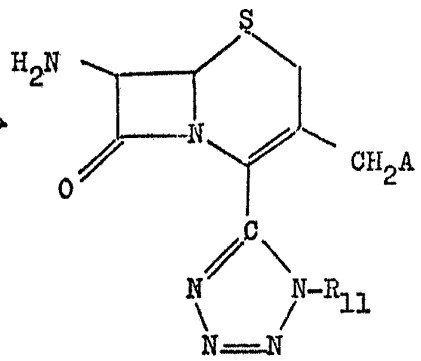
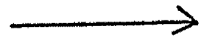
25





1

4

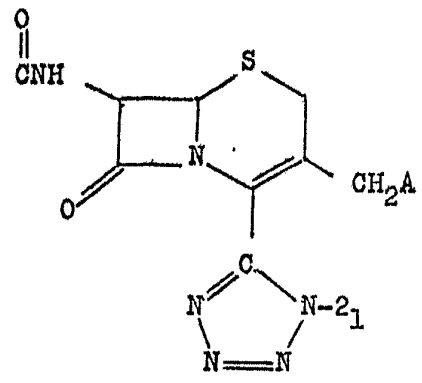
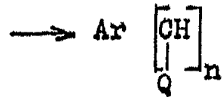


5

5

10

5



15

20

6

25

1 en donde R, A, R<sub>2</sub>, Ar, n y Q son según se definió previamente  
te y R<sub>1</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno hidrógeno.

5 Experimentalmente, los ácidos 7-carboximido-3-  
substituido-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (1), preparados me-  
diante acilación del 7-amino-cefem correspondiente, se con-  
vierten a los compuestos 4-carbamóilo (2) haciendo reaccio-  
nar la porción 4-carboxi, activada como el éster de 2,4-  
dinitrofenol, con una amina apropiada, R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

10 La preparación de los compuestos 2, en donde R se  
deriva de trifenilmetilo, se logra ya sea mediante alquila-  
ción del compuesto 7-amino; seguida por la formación del gru-  
po 4-carbamóilo, según se mencionó anteriormente, o separan-  
do selectivamente el grupo acilo R de compuestos de la es-  
tructura 2, tal como mediante la separación del grupo 2,2,2-  
15 trihalogenoetoxicarbonilo utilizando ácido acético y polvo  
de zinc, y alquilando subsecuentemente el compuesto 7-amino-  
4-carbamóilocefem con el cloruro de trifenilmetilo requerido.

20 La reacción de 2 a 3 requiere la conversión de la  
porción 4-carbamóilo de 2, al cloruro de imino apropiado, so-  
guida por la reacción de este substrato con azida. La forma-  
ción del cloruro de imino se lleva a cabo más convenientemen-  
te utilizando fósforo o pentacloruro de fósforo en un solven-  
te inerte a la reacción tal como cloroforno, mientras que la  
reacción del cloruro de imino con la sal de ácido hidrazoico  
25 y tetrametilguanidina, conducen a la formación del anillo de

1        tetrazol. Como puede apreciar fácilmente un experto en la  
técnica, existen muchas fuentes de azida que podrían también  
emplearse en esta reacción, incluyendo sales de ácido hidrazoi  
co con bases inorgánicas, tales como azida de sodio, azida  
5        de litio, azida de potasio y azida de amonio. Debido a la  
naturaleza explosiva de muchas azidas de metal, es ventajo-  
so, y en este caso se prefiere, que se empleen azidas forma-  
das de bases orgánicas; la azida ácida de tetrametilguanidi-  
na es particularmente adecuada para este propósito.

10        La etapa secuencial para la conversión de 3 a 4,  
requiere la separación del "grupo de protección de amino",  
R. Las condiciones de reacción empleadas para efectuar es-  
ta separación, están dictadas por la naturaleza del grupo  
que va a separarse. Según se mencionó previamente, la por-  
15        ción, 2,2,2-trihalogenoetoxicarbonilo se separa conveniente-  
mente utilizando polvo de zinc y ácido acético; el grupo tri-  
fenilmetilo se separa utilizando ácido fórmico; y la porción  
benzoxicarbonilo se separa tratando 3, con una mezcla de áci-  
do trifluoroacético/anisol (4:1; v/v) y ácido trifluorome-  
20        tilsulfónico. Se prefiere, en este procedimiento mencionado  
al final, que la reacción se conduzca a temperaturas de baño  
de hielo (0°C) y durante un período de tiempo limitado, usual-  
mente de 4 a 6 minutos. Si se emplean temperaturas superiores  
tales como 25-40°C. de temperatura o tiempos de reacción ma-  
25        yores, tales como de 1 a 3 horas, es posible separar simultá

1 neamente el grupo de "bloqueo de tetrazol".

Después de la separación de la porción de "protección de amino", la R<sub>2</sub> variable se separa mediante tratamiento de 4, o la sal de ácido p-toluensulfónico del mismo, con la mezcla de ácido trifluoroacético/anisol anteriormente mencionada.

La acilación de 5 con el ácido carboxílico apropiado, activado ya sea como un halogenuro de ácido, éster activado, anhídrido mixto o el ácido con una carbodiimida proporciona la preparación de los compuestos antibacterianos de la presente invención.

Según puede apreciar fácilmente un experto en la técnica, la presencia de otros grupos funcionales en el ácido de acilación puede requerir que dichos grupos se enmascaren para evitarles que sufran de reacciones de competencia. Cuando la acilación es completa, los grupos pueden desenmascarse.

Por ejemplo, el preparar los compuestos de la estructura 6, en donde Q es amino, se requiere que se bloquee dicho grupo amino, preferiblemente con un grupo t-butoxicarbonilo, separándose el grupo de bloqueo mediante tratamiento con ácido después de que se completa la acilación. Se requiere de una práctica similar en donde Q es hidroxil, en cuyo caso se emplea un grupo formilo para enmascarar el grupo hidroxil.

1

Los compuestos de la estructura 6, en donde Ar es bromo, n es 1 y Q es hidrógeno, además de tener actividad antibacteriana, pueden hacerse reaccionar con mercaptanos, conduciendo a compuestos aun antibacterianos, adicionales.

5

10

15

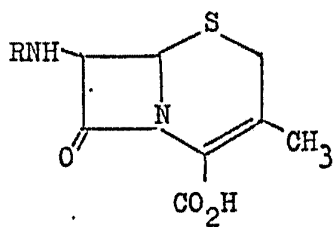
20

25

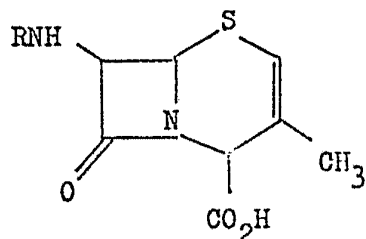
Los materiales de partida para la secuencia de las reacciones son ya sea fácilmente disponibles como reactivos comerciales; o pueden prepararse mediante procedimientos de la literatura. Por ejemplo, los ácidos 7-amino-3-substituido-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílicos, se reportan en la Patente de los Estados Unidos 3.641.021; las aminas R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> se preparan convenientemente por uno o más procedimientos, según las enseñanzas de Wagner y Zook, "Química Orgánica Sintética", John Wiley e Hijos, Inc., Nueva York, N.Y. 1956, Capítulo 24, páginas 653-727; mientras que los cloruros de trifenilmetilo empleados se preparan mediante el procedimiento mostrado por Bachmann, Síntesis Orgánica, 23, 100 (1943).

El segundo procedimiento adecuado para la síntesis de los compuestos antibacterianos de la presente invención, y los intermediarios en la preparación de los mismos, se ilustra como sigue:

1

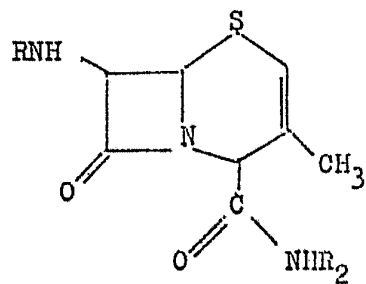
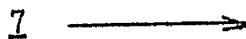


1



7

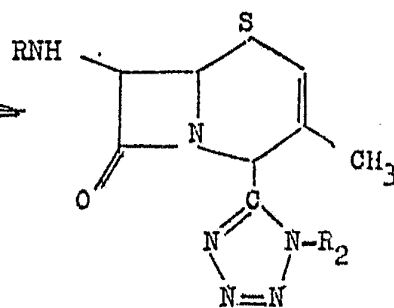
5



8

10

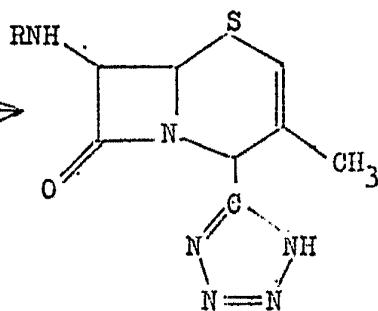
14



9

20

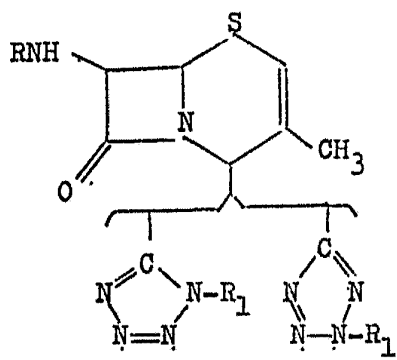
25



10

1

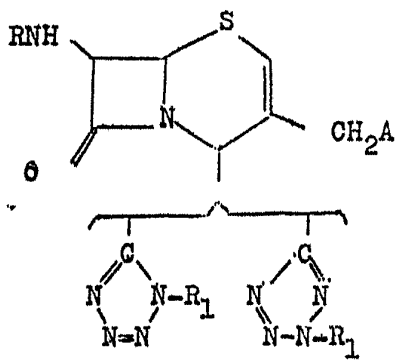
10



11

10

11

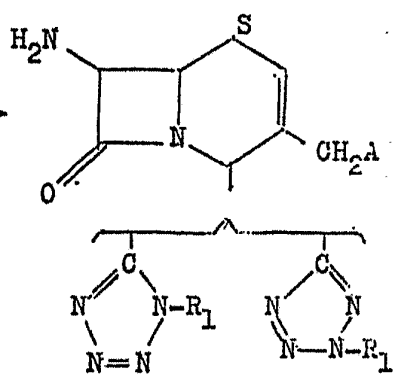


12

15

20

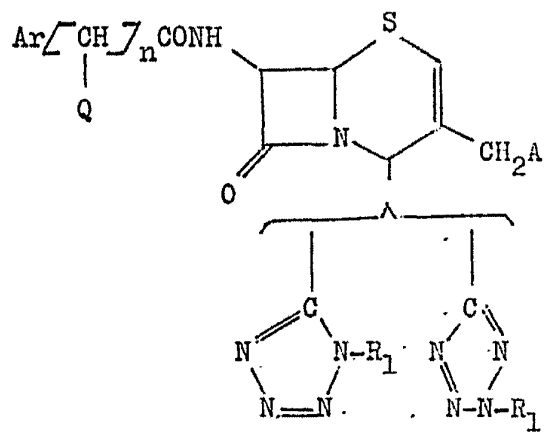
12



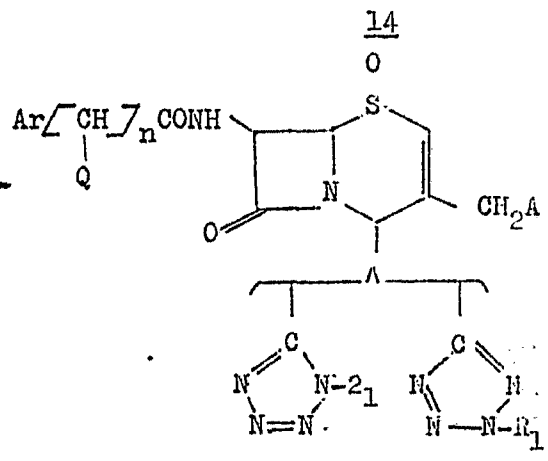
13

25

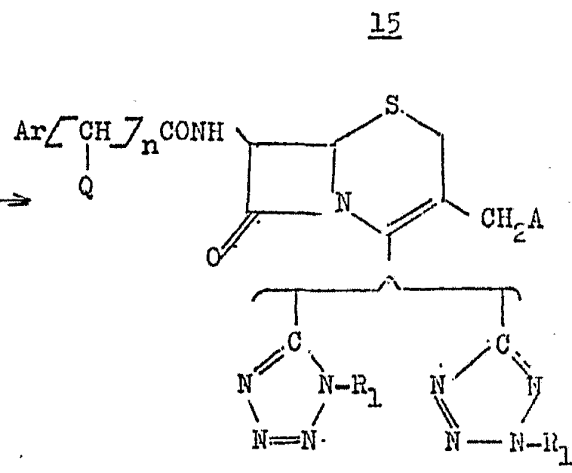
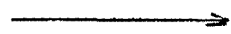
13



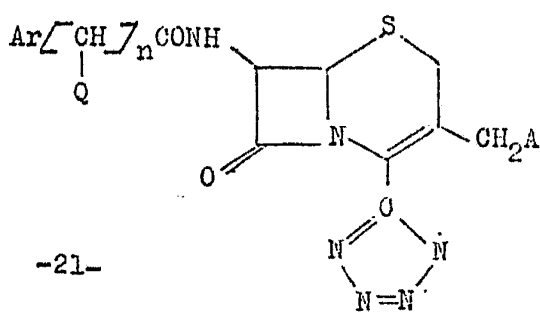
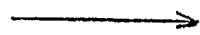
14



15



16



1            en donde R, A, R<sub>2</sub>, Ar, n y Q son según se indicó previamente,  
y R<sub>1</sub> es metoximetilo.

          En la práctica, el ácido 7-acilamino-3-metil-Del-  
ta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico 1 se isomeriza al ácido 7-acilamino-  
5        3-metil-Delta<sup>2</sup>-cefem-4-carboxílico 7, permitiendo la activa-  
ción del 3-metilo en reacciones subsecuentes.

          La preparación del grupo 4-carbamoilo en compues-  
tos de la estructura 8, se lleva a cabo mediante procedimien-  
tos similares a aquellos de la primera secuencia sintética  
10        discutida previamente.

          Además, en una forma análoga a la primera secuen-  
cia, los compuestos 8 se transforman a tetrazoles de la es-  
tructura 9, mediante los mismos procedimientos que involucran  
la formación del cloruro de imino y su interacción subsecuen-  
te con azida.  
15       

          La separación del grupo de "protección de tetra-  
zol" de los compuestos 9, que conduce a 10 se efectúa en la  
forma previamente discutida en la primera ruta de síntesis,  
y comprende poner en contacto 9 con ácido trifluoroacético/  
20        anisol a 30-50°C. durante varias horas.

          Antes de la bromación del sustituyente 3-metilo  
activado, el tetrazol de 10 se bloquea mediante alquilación  
con éter clorometilmetílico. Según . . . apreciará un experto  
en la técnica, la alquilación puede tener lugar, y lo hace,  
25        tanto en la posición N<sub>1</sub> como N<sub>2</sub>, predominando la alquilación

1 en N<sub>2</sub>. Ya que se separa el grupo de bloqueo en la última  
etapa de la secuencia, es práctico que los dos isómeros no  
se separen después de la alquilación. Además, ambos isóme-  
ros sirven para el mismo propósito y son igualmente útiles  
5 en este respecto.

El sustituyente 3-metilo de 11 se broma con N-  
bromosuccinimida en presencia de un peróxido, un tipo bien  
conocido de procedimiento de bromación. Después de que ter-  
mina la bromación, el compuesto de 3-bromometilo no se aísla,  
10 sino que se deja reaccionar con un reactivo nucleofílico  
particular tal como un mercaptano o una sal acetato dan-  
do 12.

La separación del grupo de "protección de ami-  
no" de 12, se lleva a cabo mediante los métodos previamen-  
te discutidos en la primera secuencia de síntesis.  
15

Similarmente, la acilación de 13 se efectúa uti-  
lizando los procedimientos anteriormente mencionados, pro-  
porcionándose la misma consideración a la protección o "en-  
mascaramiento" de cualquier grupo funcional en el ácido de  
20 acilación que pueda competir en la reacción de acilación  
con el grupo 7-amino del Delta<sup>2</sup>-cefem (13).

La reisolomerización de la ligadura Delta<sup>2</sup> de 14  
a la posición Delta<sup>3</sup> se logra mediante oxidación del átomo  
de azufre de la molécula de cefem con un perácido tal como  
25 ácido m-cloroperbenzoico, dando 15. El tratamiento de 15

1 con cloruro estanoso y cloruro de acetilo da como resultado  
la formación del Delta<sup>3</sup>-cefem de la estructura 15.

5 Los grupos de bloqueo N<sub>1</sub> y N<sub>2</sub> se separan de 16,  
utilizando ácido trifluoroacético/anisol según se discutió  
previamente, y los grupos de "enmascaramiento" se separan  
de la porción acilo del grupo 7-acilamino, si están presen-  
tes.

10 Una modificación de la segunda secuencia de reac-  
ción permite la preparación de los compuestos en donde R<sub>1</sub> se  
deriva de ftalidilo, o una porción de alcanoiloximetilo o  
1-(alcanoiloxi)etilo. El procedimiento que conduce a la pro-  
paración de estos compuestos utiliza la alquilación de la  
porción tetrazol de 10 con un halogenuro de alcanoiloximetri-  
15 lo o un halogenuro de 1-(alcanoiloxi)etilo apropiado Ulich,  
y otros, J. Am. Chem. Soc, 43,660 (1921) y Buranto, y otros,  
Acta. Chem., Scand., 20, 1273 (1966) o halogenuro de ftalidi-  
lo en lugar de éter clorometilmetílico. Los tetrazoles fta-  
lidil, alcanoiloximetil y 1-(alcanoiloxi)etil substituidos  
de los productos finales son formas pro-medicamento de los  
20 productos finales y, aunque inactivos, o de una actividad  
relativamente baja contra microorganismos per se, se metabo-  
lizan al tetrazol libre (R<sub>1</sub>=H) cuando se inyectan parenteral-  
mente al animal, incluyendo al hombre. El régimen de conver-  
sión metabólica de estos compuestos al tetrazol libre ocurre  
25 a un régimen tal a manera de proporcionar una concentración

1 efectiva y prolongada del tetrazol libre en el cuerpo del  
animal. En efecto, dichos compuestos actúan como fuentes  
de almacenamiento para el agente antibacteriano de tetrazol  
libre. Independientemente de la actividad antibacteriana  
5 de estas formas de pro-medicamento, los isómeros tanto N<sub>1</sub>  
como N<sub>2</sub> substituidos poseen actividad y utilidad.

Si los tetrazoles ftalidil, alcanoiloximetil o  
1-(alcanoiloxi)etilo, N<sub>1</sub>/N<sub>2</sub> substituidos van a sintetizarse  
mediante la segunda ruta de síntesis, se omite la etapa de  
10 reacción (16 → 16), y únicamente se separan los grupos de  
enmascaramiento de la porción acilo de la cadena lateral.

Existen métodos alternativos para la síntesis  
de aquellos productos antibacterianos que llevan un grupo  
ftalidilo, alcanoiloximetilo o 1-(alcanoiloxi)etilo en la  
15 posición N<sub>1</sub>/N<sub>2</sub> de la porción tetrazol. Un método abarca la  
alquilación de la sal básica de un 7-amino-3-substituido-4-  
(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem seguida por la acilación del  
grupo 7-amino, según se discutió previamente. El segundo  
método emplea la alquilación de la sal básica de un 7-acil-  
20 amino-3-substituido-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem apropia-  
do; ambos métodos incluyen la separación de los grupos de  
"enmascaramiento" de la cadena lateral, si es necesario.

Con respecto a esta segunda serie de reacciones  
que conducen a los intermediarios y al producto final de la  
25 presente invención, los grupos de "bloqueo de amino" preferi

1 dos son las porciones 2,2,2-trihalogenoetoxicarbonilo.

5 Según se anotó previamente, un aspecto característico de los compuestos ácidos de la presente invención, aquellos en donde  $R_1$  o  $R_{11}$  son H, o Q es carboxi, es su capacidad para formar sales básicas. Los congéneres ácidos de la presente invención se convierten a sales básicas mediante la interacción de dicho ácido con una base apropiada en un medio acuoso no acuoso. Dichos reactivos básicos adecuadamente empleados en la preparación de dichas sales, pueden variar en cuanto a naturaleza, y se pretende contemplar bases tales como aminas orgánicas, amoníaco, hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos, y hidruros y alcóxidos de metal alcalino, así como también hidróxidos, hidruros, alcóxidos y carbonatos de metal alcalinotérreo. Son representativas de dichas bases amoníaco, aminas primarias tales como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilamina, p-toluidina, etilamina, octilamina, aminas secundarias tales como dicitclohexilamina y aminas terciarias tales como dietilanalina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-nonono; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidróxido de amonio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidruro de calcio e hidróxido de bario.

25 Como puede apreciar fácilmente un experto en la técnica, algunos compuestos de la presente invención, son

1           suficientemente básicos en virtud de que aquellos productos  
          finales en donde Q es amino, forman sales de adición de áci-  
          do; dichas sales, especialmente las sales de adición de áci-  
5           do farmacéuticamente aceptables, se consideran también den-  
          tro del alcance de esta invención.

          Además, aquellos intermediarios útiles de la pre-  
          sente invención que contienen una porción 7-amino libre o un  
          tetrazol libre ( $R_1, R_{11}=H$ ) son también capaces de formar sa-  
          les de adición de ácido y sales básicas, respectivamente. Es-  
10          tas sales son útiles ya sea en la caracterización de estos  
          intermediarios tales como las sales de adición de ácido, o  
          se utilizan en reacciones, tales como la alquilación de la  
          sal básica de los tetrazoles.

          Al emplear la actividad quimioterapéutica de es-  
15          tos compuestos de la presente invención que forman sales bá-  
          sicas, se prefiere, por supuesto, utilizar sales farmacéuti-  
          camente aceptables. Aunque la insolubilidad en agua, la to-  
          xicidad elevada o la falta de naturaleza cristalina pueden  
          hacer algunas especies de sal inadecuadas o menos deseables  
20          para emplearse como tales en una aplicación farmacéutica da-  
          da, las sales tóxicas o insolubles en agua, pueden convertir-  
          se a los ácidos correspondientes mediante descomposición de  
          las sales, o alternativamente pueden convertirse a cualquier  
          sal básica farmacéuticamente aceptable. Dichas sales farma-  
25          céuticamente aceptables, preferida, incluyen las sales de so-

1            dio, de sodio, de aluminio, de potasio, de calcio, de mag-  
nesio y de amonio substituido, v. gr. procaína, dibencilami-  
na, N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina, l-efenamina,  
N-etilpiperidina, N-bencil-beta-fenetilamina, N,N'-dibencil-  
5            etilendiamina, trietilamina, así como también sales con  
otras aminas que se han utilizado para formar sales con ce-  
fems.

             Los cefems novedosos descritos en la presente  
exhiben actividad in vitro contra una variedad de microorga-  
10            nismos, incluyendo bacterias tanto gram-positivas como gram-  
negativas. Su actividad útil puede demostrarse fácilmente  
en pruebas in vitro contra diversos organismos en medio de  
infusión de cerebro-corazón mediante la técnica usual de di-  
15            solución en serie doble. La actividad in vitro de los com-  
puestos descritos en la presente, los hace útiles para apli-  
cación tópica en la forma de ungüentos, cremas y similares,  
o para propósitos de esterilización, v.gr. en utensilios de  
cuartos de enfermo.

             Estos cefems novedosos son también agentes anti-  
20            bacterianos efectivos in vivo en animales, incluyendo al hom-  
bre no únicamente a través de la ruta de administración pa-  
renteral sino también por la vía de administración oral.

             Obviamente, el médico determinará finalmente la  
25            dosis que será más adecuada para un individuo particular, y  
esta variará con la edad, el peso y la respuesta del pacient

1 te particular, así como también con la naturaleza y el gra-  
do de los síntomas, la naturaleza de la infección bacteriana  
que se está tratando y las características farmacodinámicas  
5 del agente particular que va a administrarse. Se encontrará  
a menudo, que cuando la composición se administra oralmente,  
se requerirán cantidades más grandes de ingrediente activo  
para producir el mismo nivel que se produce por una cantidad  
más pequeña administrada parenteralmente.

10 Tomando en consideración la totalidad de los fac-  
tores anteriores, se considera que una dosis oral diaria  
efectiva de los compuestos de la presente en seres humanos,  
de aproximadamente 50-1000 mg/kg por día, con una escala pre-  
ferida de aproximadamente 250-750 mg/kg por día, en dosis  
15 individuales o divididas, y una dosis parenteral de 25-50  
mg/kg por día, con una escala preferida de aproximadamente  
125-400 mg/kg por día, aliviará efectivamente los síntomas  
de la infección. Estos valores son ilustrativos y por supuesto  
puede haber casos individuales que ameriten escalas de  
dosis superiores o inferiores.

20 Los compuestos preferidos de la presente inven-  
ción que son útiles como intermediarios son 7-(2',2',2'-tri-  
cloroetoxicarboxamido)-3-metil-4- $\int$ N-(p-metoxibencil)carba-  
moil $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(benciloxicarboxamido)-e-metil- $\int$ N-  
(p-metoxibencil)carbamoil $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(N-trifenilmetil-  
25 amino)-3-metil-4- $\int$ N-(p-metoxibencil)carbamoil $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem,

1 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-acetoximetil-4- $\int$ N-(p-metoxibencil)carbamoil $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(benciloxicarboxamido)-3-acetoximetil-4- $\int$ N-(p-metoxibencil)carbamoil $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(N-trifenilmetilamino)-3-acetoximetil-4- $\int$ N-(p-metoxibencil)carbamoil $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4- $\int$ (p-metoxibencil)carbamoil $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(N-trifenilamino)-3-metil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-3-metil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(benciloxicarboxamido)-3-acetoximetil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-acetoximetil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-3-acetoximetil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(benciloxicarboxamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-(benciloxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-

1 3-acetoximetil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-3-  
 (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(tetrazol-5-il)-  
 Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(te-  
 trazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxa-  
 5 mido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-  
 tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4- $\int$ 1-(metoximetil)tetra-  
 zol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-  
 3-metil-4- $\int$ 2-(metoximetil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem.  
 7-amino-3-metil-4- $\int$ 1-(metoximetil)tetrazol-5-  
 10 il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-metil-4- $\int$ 2-(metoximetil)tetra-  
 zol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-acetoximetil-4- $\int$ 1-(metoxi-  
 metil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-acetoximetil-4-  
 $\int$ 1-(metoximetil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-(1-  
 15 metiltetrazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(metoximetil)tetrazol-5-  
 il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-  
 4- $\int$ 2-(metoximetil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-(2-  
 metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(metoximetil)tetra-  
 zol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem, 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
 5-iltiometil)-4- $\int$ 2-(metoximetil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem,  
 20 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-bromometil-4- $\int$ 1-(me-  
 toximetil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem y 7-(2',2',2'-tricloro-  
 etoxicarboxamido)-3-bromometil-4- $\int$ 2-(metoximetil)tetrazol-  
 5-il $\int$ -Delta<sup>2</sup>-cefem.

Los agentes antibacterianos preferidos de la pre-  
 25 sente invención son 7-fenilacetamido-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-

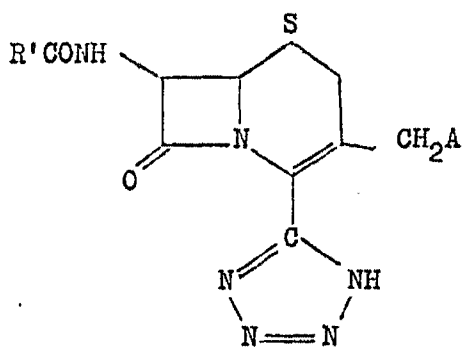
1        Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-fenoxiacetamido-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-  
Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-(2-tienilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-  
il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-fenilacetamido-3-metil-4- $\sphericalangle$ 3-(pivaloi-  
loximetil)tetrazol-5-il-7-Delta<sup>3</sup>-cefem, 7-fenoxiacetamido-3-  
5        metil-4- $\sphericalangle$ 2-(pivaloiloximetil)tetrazol-5-il-7-Delta<sup>3</sup>-cefem  
y 7-(2-tienilacetamido)-3-metil-4- $\sphericalangle$ 2-(pivaloiloximetil)te-  
trazol-5-il-7-Delta<sup>3</sup>-cefem.

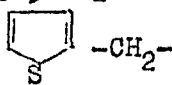
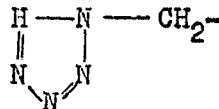
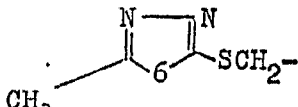
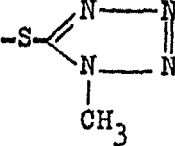
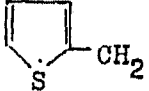
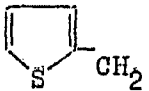
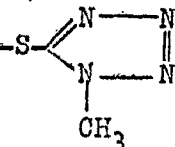
10       Se proporcionan en el siguiente cuadro, los du-  
tos antimicrobianos de un número de compuestos de la presen-  
te invención contra *Streptomyces pyogenes*. Las pruebas se  
operaron bajo condiciones normalizadas en las cuales se sem-  
bró un caldo nutritivo que contiene varias concentraciones  
del material de prueba, con el organismo particular especifi-  
co, y se observó y registró la concentración mínima (CMI)  
15       a la cual dejó de ocurrir el desarrollo de cada organismo.

20

25

CUADRO I



	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>A</u>	<u>In vitro</u> <u>CMI (mcg./ml)</u>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	H	0,78
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> -	H	3,1
5	 -CH <sub>2</sub> -	H	0,4
	 -CH <sub>2</sub> -	H	6,2
10	D-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH-   OH	H	1,5
	D-4-HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH-   NH <sub>2</sub>	H	1,5
15	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH-   N <sub>3</sub>	H	1,5
20	 -SCH <sub>2</sub> -	H	0,78
	D-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH-   OH		3,12
25	 -CH <sub>2</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	1,6
	 -CH <sub>2</sub>		0,1

1                    Los agentes antibacterianos de la presente inven-  
                    ción son notablemente efectivos para tratar un número de in-  
                    fecciones provocadas por bacterias gram-negativo y gram-posi-  
                    tivo susceptibles en aves y animales incluyendo al hombre.  
5                    Para tales propósitos pueden emplearse los materiales puros  
                    o mezclas de los mismos con otros antibióticos. Pueden ad-  
                    ministrarse sólo o en combinación con un portador farmacéu-  
                    tico sobre la base de la vía de administración seleccionada  
                    y la práctica farmacéutica normal. Por ejemplo, pueden admi-  
10                   nistrarse oralmente en forma de tabletas que contienen exci-  
                    pientes tales como almidón, lactosa, ciertos tipos de arcilla,  
                    etc., o en cápsulas sólo o en mezcla con los mismos exci-  
                    pientes o excipientes equivalentes. Pueden también adminis-  
                    trarse oralmente en la forma de elixires o suspensiones ora-  
15                   les que pueden contener agentes saborizantes o colorantes, o  
                    pueden inyectarse parenteralmente, esto es, intramuscular o  
                    subcutáneamente. Para administración parenteral, se utili-  
                    zan mejor en la forma de una solución acuosa estéril que  
                    puede ser ya sea acuosa tal como agua, solución salina iso-  
20                   tónica, dextrosa isotónica, solución de Ringer, o no acuosa,  
                    tal como aceites grasos de origen vegetal (semilla de algo-  
                    dón, aceite de cacahuete, maíz, ajonjolí) y otros vehículos  
                    no acuosos que no interferirán con la eficiencia terapéuti-  
                    ca de la preparación y que son no tóxicos en el volumen o  
25

1           proporción utilizado (glicerol, propilenglicol, sorbitol).  
Adicionalmente, pueden hacerse ventajosamente composiciones  
adecuadas para la preparación extemporánea de soluciones an-  
tes de la administración. Dichas composiciones pueden incluir  
5           diluyentes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato  
de dietilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes reguladores del  
pH, así como también anestésicos locales y sales inorgánicas  
para producir las propiedades farmacológicas deseables.

10           Los siguientes ejemplos se proveen únicamente  
con el propósito de una ilustración adicional. Los espectros  
infrarrojos (IR) se miden como discos de bromuro de potasio  
(discos de KBr) o como muselinas con nujol, y las bandas de  
absorción de diagnóstico se reportan en números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).  
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se miden  
15           a 60 MHz para soluciones en deuterocloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ), sul-  
fóxido de perdeuterodimetilo ( $\text{dMSO-d}_6$ ) u óxido de deuterio  
( $\text{D}_2\text{O}$ ), y las posiciones máximas se expresan en partes por  
millón (ppm) debajo del campo del tetrametilsilano o el 2,2-  
dimetil-2-silapentán-5-sulfonato de sodio. Se utilizan las  
20           siguientes abreviaturas para las formas máximas; s, singlete,  
d, doblete, t, triplete; q, cuartete; m, multiplete.

Ejemplo 1

7-(2',2',2-Tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[N-(p-metoxi-  
bencil)carbamoyl]-Delta<sup>3</sup>-cefem

---

25

1 A. Acido 7-(2',2',2-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico

5 A una suspensión de 555 g., de ácido 7-amino-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico en 16,65 litros de solución 1:2 de acetona/agua, se agregan 600 g. de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución resultante se agregan, durante un período de 45 minutos, 600 g. de cloruro de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, y la mezcla se agita durante 18 horas adicionales. La mezcla se extrae con cloruro de metileno, y la capa acuosa se separa y se acidifica a un pH de 2 con ácido clorhídrico 5 normal. La capa acuosa acidificada se extrae con cloruro de metileno nuevo (3 x 1,5 litros y 2 x 500 ml.), y las capas orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con ácido clorhídrico 5 normal (2 x 500 ml) y agua (3 x 500 ml.), y se secan sobre sulfato de magnesio. El aceite espeso, que permanece después de que el solvente se separó al vacío, se disuelve en 2 litros de éter dietílico y se agrega gota a gota a 1,5 litros de éter de petróleo. El producto intermediario cristaliza lentamente en la solución (rendimiento 70%).

15 RMN (DMSO<sub>d</sub>): Delta = 5,4 (q) 1H; 5,1 (d) 1H; 4,85 (s) 1H; 3,42 (s) 2H; 2,0 (s) 3H.

20 IR (disco KBr) Gamma<sub>máx.</sub>: 1770 cm<sup>-1</sup> (carbonilo beta-lactama).

25

1 El producto se almacena en una solución de dioxano para emplearse en reacciones subsecuentes sin purificación adicional.

5 B. 7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[N-(p-metoxibencil)-carbamoyl]-Delta<sup>3</sup>-cefem.

10 Se trata de una solución que contiene 1,84 g. de 2,4-dinitrofenol en 35 ml de cloruro de metileno con 1 g. de ácido 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico en una cantidad mínima de dioxano, seguido por una solución de 2,1 g de dicitclohexilcarbodiimida en 20 ml. de cloruro de metileno. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtra la dicitclohexilurea, se lava con cloruro de metileno, y el filtrado y los lavados se combinan y se tratan con 1,4 g de p-metoxibencilamina en 14 ml. de cloruro de metileno.

15 Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con una solución saturada de carbonato de sodio y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio. El aceite espeso, que permanece después de que se separó el solvente bajo presión reducida se tritura con éter de petróleo. El producto cristalino se filtra y se seca para dar 4,0 g. de un sólido amarillo pálido.

20 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 8,5 (t) 1H; 7,0 (q) 4H; 5,3 (q) y 4,95 (d) 2H; 4,8 (s) 2H; 4,3 (d) 2H; 3,7 (s) 3H; 3,45 (amplio) 2H y 2 (s) 3H.

25

1 IR (disco KBr)  $\gamma$ : 1770  $\text{cm}^{-1}$  (carbonilo beta-lactama).

Ejemplo 2

5 7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[1-p-metoxibencil]tetrazol-5-il]-Delta<sup>3</sup>-cefem

10 A una suspensión de 100 g de 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[N-(p-metoxibencil)carbamoyl]-Delta<sup>3</sup>-cefem en 2 litros de cloroformo, se agregan gota a gota 250 ml. de tolueno que contiene 30 g. de fósforo durante un período de 15 minutos. Después de 15 minutos adicionales, se agregó gota a gota una solución de 24 g. de piridina seca en 100 ml. de cloroformo, durante 45 minutos, durante los cuales, se efectuó una solución y se desprendió lentamente dióxido de carbono. La solución se agita durante 15 90 minutos y se concentra subsecuentemente a la mitad del volumen al vacío para separar el fósforo en exceso. Se agrega cloroformo (2 litros) y a esta solución agitada, se agregan después 45 g. de azida de tetrametilguanidinio en 250 ml. de cloroformo. Después de 2 horas, la solución clorofórmica, 20 se lava sucesivamente con agua (2 x 500 ml.), solución saturada de carbonato de sodio (2 x 300 ml.), ácido clorhídrico 2,5 normal y agua (1 x 250 ml.). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío a un sólido gomoso, 102 g. El producto se purifica adicionalmente mediante 25 cromatografía en una columna de alúmina (306 g.) uti-

1 lizando cloroformo como el solvente (408 ml.) y eluato (1,5  
litros). El eluato se agrega con agitación a 6 litros de  
éter de petróleo, dando como resultado la precipitación del  
producto, como un sólido café claro, 79 g.

5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta = 6,9 (q) 4H; 4,5 (m) 3H; 4,9  
(d) 1H; 4,7 (s) 2H; 3,7 (s) 3H; 3,3 (q) 3H y 1,4 (s) 3H.

IR (disco de KBr) gamma:  $1770 \text{ cm}^{-1}$  (carbonilo :  
beta-lactama)

10 En una forma similar, 250 mg. de 7-(2',2',2'-  
tricloroetoxicarboxamido)-3-metil- $\square$ N-(p-metoxibencil)car-  
bamoil-7-Delta<sup>3</sup>-cefem, 0,007 ml. de piridina y 2,6 mg de  
pentacloruro de fósforo en 6 ml. de cloroformo, producen el  
cloruro de imino correspondiente, el cual por tratamiento  
15 con azida de tetrametilguanidinio (1 g.) en 2 ml. de cloro-  
formo, da 220 mg. del tetrazol deseado, idéntico en todos  
aspectos a aquel obtenido anteriormente.

#### Ejemplo 3

7-Amino-3-metil-4- $\square$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il-7-Delta<sup>3</sup>-  
cefem.

20 A 73 g. de 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-  
3-metil-4- $\square$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il-7-Delta<sup>3</sup>-cefem en  
500 ml. de ácido acético al 95%, se agregan 25 g. de polvo  
de zinc, y la mezcla se agita vigorosamente durante tres ho-  
ras a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtra-  
do se agrega a un volumen grande de agua y se extrae con clo-

1 roformo. La capa orgánica se lava con agua y el producto se  
extrae de la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 normal.  
La capa acuosa se lava con cloroformo, se basifica con solu-  
5 ción 2 normal de hidróxido de sodio a un pH de 7 y se extrae  
con cloroformo. La capa cloroformica se seca sobre sulfato  
de magnesio y se concentra bajo presión reducida a un pequeño  
volumen. Por adición del concentrado a éter de petróleo, se  
precipita el producto. Los sólidos se filtran y se secan,  
10 30 g.

RMN (DMSO<sub>d</sub>); delta = 7(2 q) 8H; 5,5(s) 2H; 5,4  
(d) 1H; 5,05 (d) 1H; 3,7 (s) 3H; 3,6(s) 2H, 2,2(s) 3H y 1.4(s)3H.

#### Ejemplo 4

#### 7-Amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

15 Se deja reposar a 50°C. durante 5 horas, una mez-  
cla de 7,0 g. de 7-amino-3-metil-4-(1- $\square$ p-metoxibencil)-te-  
trazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem en 50 ml. de ácido trifluoroacéti-  
co/anisol (4:1). La solución se vierte subsecuentemente en  
un gran volumen de éter dietílico agitado y el precipitado  
que se forma se filtra. Los sólidos se disuelven en agua,  
20 los cuales se extraen varias veces con acetato de etilo, se  
ajusta el pH a 7,0 con hidróxido de sodio 2 normal acuoso, y  
se extrae nuevamente. La solución acuosa que contiene el  
producto se seca por congelación para dar 3,2 g. del compues-  
to deseado (que contiene algo de trifluoroacetato de sodio).  
25

1 RMN (DMSO<sub>d</sub>): delta = 5,0(d) 1H; 4,5(d) 1H; 3,4  
(q) 2H; 1,9(s) 3H y 1,3(s) 3H.

Ejemplo 5

5 Acido 7-(benciloxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-car-  
boxílico

10 Se agrega en porciones bicarbonato de sodio (500  
g.) durante 45 minutos a una suspensión agitada de ácido 7-  
amino-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (560 g.) en agua  
fría (5,6 litros) y acetona (5,6 litros). Cuando ha cesado  
la efervescencia se agrega cloroformiato de bencilo (490 g.),  
y la solución se agita a temperatura ambiente toda la noche.  
La mezcla de reacción se extrae después con acetato de etilo  
15 (2 x 1 litro), y el pH de la capa acuosa separada se ajusta  
a 2, mediante la adición de ácido clorhídrico 2 normal. Esta  
mezcla se extrae después con acetato de etilo (2 x 1 litro)  
y el solvente de la capa orgánica separada se elimina al va-  
cío. El sólido resultante se disuelve en etanol caliente  
(2 litros) y se diluye con agua caliente (5 litros) para su-  
ministrar ácido 7-(benciloxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-  
20 4-carboxílico como un sólido blanco (750 g.), el cual se se-  
ca al vacío a 60°C.

25 RMN (DMSO<sub>d</sub>): delta = 8,3(d) 1H; 7,3(m) 5H; 4,5  
(q) 1H; 5,1(d) 1H; 5(s) 2H; 3,4(q) 2H y 2,1(s) 3H.

Ejemplo 6

7-(Benciloxicarboxamido)-3-metil-4-[N-(p-metoxibencil)carbamoyl]-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se disolvió una mezcla de ácido 7-(benciloxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (34,8 g.) y 2,4 dinitrofenol (18,4 g.) en dioxano seco (700 ml.). Se agrega después dicitclohexilcarbodiimida (20,6 g.) y la solución se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de ese tiempo la dicitclohexilurea precipitada se filtra y el filtrado se trata con pmetoxibencilamina (13,7 g.) la cual se agrega durante 10 minutos. Después de 15 minutos adicionales la mezcla de reacción se diluye con éter seco (1,4 litros). El precipitado se filtra, se lava con éter seco (500 ml.) y se seca al vacío a 50°C. para producir 40 g. del producto deseado, como un sólido blanco.

RMN (DMSO<sub>d</sub>): Delta = 8,4 (m) 2H; 7(q) 4H; 5,3(q) 1H; 5,1(s) 2H; 5(d) 1H; 4,3(d) 2H; 3,7(s) 3H; 3,3(s) 2H y 2(s) 3H.

Ejemplo 7

7-Amino-3-metil-4- $\left[$ N-(p-metoxibencil)carbamoil $\right]$ -Delta<sup>3</sup>-cefem

Se disuelve 7-(bencilocticarboxamido)-3-metil-4- $\left[$ N-(p-metoxibencil)carbamoil $\right]$ -Delta<sup>3</sup>-cefem (20 g) en ácido bromhídrico/ácido acético (200 ml.), y la solución se agita a temperatura ambiente hasta que cese el desprendimiento de gas. La mezcla se vierte en un gran volumen (aproximadamente 2 litros) de éter agitado y el precipitado resultante se recoge. El sólido se disuelve en agua y la solución acuosa se lava con acetato de etilo (2x). La solución acuosa se ajusta a un pH de 7,5 con carbonato de sodio y la suspensión se extrae con cloroformo. El extracto cloroformico se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora bajo presión reducida para dejar el producto como un sólido amarillo pálido (7,7 g.).

RMN ( $DMSO-d_6$ ): delta = 8,0 (t) 1H; 7,0 (q) 4H; 4,8 (d) 1H; 4,6 (d) 1H; 4,4 (d) 2H; 3,7 (s) 3H; 3,2 (q) 2H; 2,1 (s) 2H y 2,0 (s) 3H.

1

Ejemplo 8

7-(N-Trifenilmetilamino)-3-metil-4- $\square$ N-(p-metoxibencil)carbamoil 7-Delta<sup>3</sup>-cefem.

---

5

A 24 g. de 7-amino-3-metil-4- $\square$ H-(p-metoxibencil)-carbamoil 7-Delta<sup>3</sup>-cefem en clorofarmino (libre de etanol); (300 ml.), se agregan cloruro de trifenilmetilo (21,0 g.) y trietilamina (7,64 g.). La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente en ausencia de luz durante 15 horas. La solución se diluye después varias veces con cloroformo y se lava dos veces con agua. La solución orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora a sequedad para dejar el producto requerido como una espuma. La trituración con éter de petróleo ligero da un sólido amarillo pálido (40 g.).

10

15

RMN (CDCl<sub>3</sub>): Delta = 7,2 9H; 4,6(q) 1H; 4,4(d) 2H; 4,1(d) 1H; 3,7(s) 3H; 3,0, 3H y 2,0(s) 3H.

20

25

1

Ejemplo 9

7-(N-Trifenilmetilamino)-3-metil-4-[1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il]-Delta<sup>3</sup>-cefem

5

Se trata 7-(N-trifenilmetilamino)-3-metil-4-[N-(p-metoxibencil)carbamoil]-Delta<sup>3</sup>-cefem (2,8 g.) en cloroformo exento de etanol (7,5 ml.) que contiene piridina (0,6 g.) con fósforo en cloroformo (3,7 ml. 1,7 M). La reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El fósforo en exceso se separa bajo presión reducida y se agrega cloroformo adicional, hasta que el volumen de la solución es de 10 ml. Se agrega azida ácida de tetrametilguanidina (2,4 g.) en cloroformo (5 ml.) a la solución preparada anteriormente, y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida para dar un aceite. La trituración con éter de petróleo ligero da 2,2 g. del producto deseado.

10

15

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7,2,19H; 5,3 (s) 2H; 4,4 (q) 1H; 4,2(d) 1H; 3,6(s) 3H; 3,0, 3H y 1,2 (s) 3H.

20

Ejemplo 10

7-Amino-3-metil-4-[1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il]-Delta<sup>3</sup>-cefem.

25

Se trata 7-(N-trifenilmetilamino)-3-metil-4-[1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il]-Delta<sup>3</sup>-cefem (1,5 g.) con ácido fórmico (30 ml.) y la solución se deja reposar a tempera-

tura ambiente durante 30 minutos. La solución se vierte en agua (100 ml.) y la suspensión acuosa se lava con acetato de etilo. La solución acuosa se ajusta a un pH de 7.5 con hidróxido de sodio acuoso 2 normal, y la mezcla se extrae con cloroformo. La solución orgánica se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora bajo presión reducida para dejar una espuma. La trituración con éter de petróleo ligero da 400 mg. del producto deseado como un sólido.

10 RMN ( $CDCl_3$ ): delta = 7.0(q) 4H; 5.4(s) 2H; 4.9 (d) 1H; 4.6(d) 1H; 3.7(s) 3H; 3.3(q) 2H; 2.0(s) 2H y 1.4(s) 3H.

Ejemplo 11

7- $\int$ D-(Alfa-amino-alfa-fenil)acetamido $\int$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

15 A. 7- $\int$ D-(Alfa-t-butoxicarboxamido-alfa-fenil)acetamido $\int$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se trata ácido D-(alfa-t-butoxicarboxamido-alfa-fenil)acético (0.251 g.) en tetrahydrofurano (2 ml.) con trietilamina (0.101 g.) y cloroformiato de etilo (0.108 g.) a -10°C. Después de 15 minutos a esta temperatura, se agrega la sal de sodio de 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (0.400 g.) en agua (3 ml.) con agitación, en una porción. La mezcla se diluye con tetrahydrofurano (2 ml.) y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución se ajusta a un pH de 2 con ácido clorhídrico

25

2 normal y la suspensión se extrae con acetato de etilo. La  
solución de acetato de etilo se lava con agua, se seca  
(MgSO<sub>4</sub>), se concentra bajo presión reducida, y se vierte a  
un gran volumen de éter de petróleo ligero para dar un sólido  
5 blanco. El compuesto se recristaliza en cloroformo (316  
ml.).

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 7.6(d) 1H; 7.2, 5H; 6.0  
(d) 1H; 5.6(q) 1H; 5.2(d) 1H; 4.9(d) 1H; 3.3(q) 2H; 2.0(s)  
3H y 1.2(s) 9H.

10 B. Trifluoroacetato de 7-[D-(alfa-amino-alfa-fenil)acetamido]-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

Se disuelve 7-[D-(alfa-t-butoxicarboxamido-alfa-fenil)acetamido]-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem  
(26 mg.) en ácido trifluoroacético (0.5 ml.) y se deja reposar  
15 a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución  
se agrega éter, y el precipitado se recoge (24 mg.).

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O): delta = 7.4(s) 5H; 5.6(d) 1H;  
5.1(d) 1H; 5.0(s) 1H; 3.4, 2H y 2.0(s) 3H.

#### Ejemplo 12

20 7-[D-Alfa-amino-alfa-(p-hidroxifenil)acetamido]-3-metil-4-  
(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se repiten los procedimientos del ejemplo 11A y B,  
empezando con el ácido D-[alfa-t-butoxicarboxamido-alfa-(p-hidroxifenil)acético requerido en lugar del ácido D-(alfa-t-butoxicarboxamido-alfa-fenil)acético,  
25 para proporcionar

el producto deseado.

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\gamma_{\text{máx}}$  : 1780 cm<sup>-1</sup> (carbonilo beta lactama); 1660 cm<sup>-1</sup> (-CONH-).

Ejemplo 13

5 7-(D-Alfa-hidroxiifenilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-  
Delta<sup>3</sup>-cefem

A. 7-(D-Alfa-formiloxifenilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

10 Se trata ácido D-O-formilmendólico (1.8 g.) en éter (15 ml.) con cloruro de oxalilo (2.5 ml.), y una gota de dimetilformamida. Después de que se ha calmado la reacción vigorosa (30 min.) se separa el éter bajo presión reducida y el residuo en tetrahidrofurano (10 ml.) se agrega a una solución agitada de 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-  
15 Delta<sup>3</sup>-cefem (1 g.) en una mezcla de agua/THF (1:1; 20 ml) que contiene bicarbonato de sodio en exceso. Después de agitar durante 1 hora adicional a temperatura ambiente, la mezcla se ajusta a un pH de 2 con ácido clorhídrico 2 normal, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo  
20 presión reducida para dejar el producto requerido como un sólido (350 mg.).

25 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 8.2(s) 1H; 7.2(s) 5H; 6.0 (s) 1H; 5.5(q) 1H; 5.1(d) 1H; 3.5(s) 2H y 2.0, 3H.

B. 7-(D-Alfa-hidroxifenilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

5 Se disuelve 7-(D-alfa-formiloxifenilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (0.34 g.) en bicarbonato de sodio acuoso en exceso y se deja reposar a 30°C. durante 3 horas. La solución se ajusta a un pH de 2 con ácido clorhídrico 2 normal, y la suspensión se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida para dejar el producto requerido como un sólido (0.26 g.).

10 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 9.0, 1H; 7.3(s) 5H; 5.6(q) 1H; 5.2(d) 1H; 5.1(s) 1H; 3.6(s) 2H y 2.0(s) 3H.

Ejemplo 14

7-(2-Cianoacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

15 A una suspensión agitada de sal tosilato de 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (576 mg.) en cloruro de metileno (20 ml.) bajo nitrógeno, se agrega trietilamina (450 mg.). Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente, esta solución se trata después con éster de N-hidroxisuccinimida de ácido cianoacético (470 mg.) todo en una porción. Después de agitar toda la noche bajo nitrógeno la mezcla de reacción se vierte en agua (30 ml.) y el pH de la fase acuosa se ajusta a 8.0. Se separa la capa de cloruro de metileno. La fase acuosa se acidifica a un pH de 2, y después se extrae con acetato de etilo. El acetato de etilo

20

25

se lava con agua, se seca (sulfato de sodio) y el solvente se separa bajo vacío. La trituración del residuo con éter seco da el producto, como un sólido amarillo pálido (55 mg).

5 RMN (DMSO<sub>d6</sub>): delta = 5.7(q) 1H; 5.2(d) 1H; 3.8 (s) 2H; 3.6 (s) 2H y 2.0 (d) 6H.

Ejemplo 15

Sal de sodio de 7-(2-carboxifenilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

10 Se disuelve ácido fenilmalónico (0,79 g.) en agua destilada (25 ml.) y el pH de la solución se ajusta a 6,0, agregando solución 2 normal de hidróxido de sodio. Se agrega después una solución de 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (0,65 g.) en 10 ml. de agua destilada -  
15 (el pH se ajusta a 6 mediante la adición de solución 2 normal de hidróxido de sodio) y la mezcla de reacción se enfría a 0°C. Se agrega 1-etil-3-(3-dimetilaminoprop-1-il)carbodiimida (1,6 g.) y la solución se agita durante 3,5 horas.-  
20 durante el cual tiempo el pH se mantiene en la escala de 6,1 a 6,3 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico - diluido. En este momento, el pH se eleva a 7,3 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. El extracto se desecha. La fase acuosa se acidifica después a un  
25 pH de 3 utilizando ácido fosfórico 0,4 molar, y se extrae nuevamente con acetato de etilo (2 porciones de 50 ml). El

último extracto se seca y se concentra a un volumen de aproximadamente 25 ml. A esta solución se agrega después una solución de 2-etilhexanoato de sodio (1 g.) en 20 ml. de acetato de etilo. El precipitado que se forma se filtra para dar 0.75 g. de la sal disódica de 7-(2-carboxi-2-fenilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem. El espectro infrarrojo del producto (disco de KBr) muestra absorciones a 1760 cm<sup>-1</sup> (carbonil beta-lactama), 1660 cm<sup>-1</sup> (banda de amida I) y 1600 cm<sup>-1</sup> (carbonilo carboxilato).

10 RMN (D<sub>2</sub>O): delta = 7.4(m) 5H; 5.7(d) 1H; 5.2(d) 1H; 3.4(m) 2H y 1.9 (s) 3H.

#### Ejemplo 16

Substituyendo el ácido 2-tienilmalónico por el ácido fenilmalónico en el procedimiento del ejemplo 15, se conduce a la síntesis del 7-[alfa-(2-tienil)-alfa-carboxi-acetamido]-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

15

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 2.1(s) 3H; 3.3(m) 2H; 5(s) 1H; 5.6(m) 1H; 6.8-7.5(m) 3H.

IR (disco KBr) gamma<sub>máx.</sub> 1770 cm<sup>-1</sup> (carbonilo beta-lactama); 1670 cm<sup>-1</sup> (-CONH-).

20

#### Ejemplo 17

#### 7-Fenilacetamido-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se agrega gota a gota, cloruro de fenacetilo (2.3 g) en acetona (5 ml.) a una solución agitada de la sal de sodio de 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

25

(1.31 g.) en acetona acuosa (20 ml.) durante 20 minutos, a temperatura ambiente. Se agrega simultáneamente hidróxido de sodio (2 normal) para mantener el pH a  $8 \pm 0.5$ . La solución después de la adición, se agita durante 15 minutos adicionales. La acetona se separa bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajusta a 2, con ácido clorhídrico 2 normal. La suspensión se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se seca ( $MgSO_4$ ) y se evapora bajo presión reducida para dejar un aceite, el cual solidifica después de trituración con éter (440 mg).

RMN ( $DMSO-d_6$ ); delta = 9.0(d) 1H; 7.2(s) 5H; 5.6(q) 1H; 5.2(d) 1H; 3.5(s) 4H y 2.0(s) 3H.

Ejemplo 18

7-Metoxiacetamido-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se agrega gota a gota, cloruro de fenoxiacetilo (2.56 g.) en acetona (5 ml.) a una solución agitada de la sal de sodio de 7-amino-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (1.31 g.) en acetona acuosa (30 ml.) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agrega simultáneamente hidróxido de sodio (2 normal) para mantener el pH a  $8 \pm 0.5$ . La solución se agita después durante 15 minutos adicionales. La acetona se separa bajo presión reducida y el pH de la solución acuosa se ajusta a 2 con ácido clorhídrico (2 normal). La suspensión se extrae con acetato de etilo y la solución orgánica se seca ( $MgSO_4$ ). La evaporación y la trituración del re

siduo da el producto deseado como un sólido (370 mg.).

RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 9.0(d) 1H; 7.0(m) 5H; 5.6 (q) 1H; 5.2(d) 1H; 4.6(s) 2H; 3.8(s) 2H y 2.0(s) 2H.

Ejemplo 19

5 Empleado el procedimiento del ejemplo 17 y 18, y empezando con los reactivos requeridos, se sintetizan los siguientes Delta<sup>3</sup>-cefems:

7-Bromoacetamido-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 2.15(s) 3H; 3.7(m) 2H; 4.1(s) -  
10 2H; 5.4(d) 1H y 5.2(m) 1H;

7-(alfa-azido-alfa-fenilacetamido)-3-metil-4-(te-  
trazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem. RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 9.2(s) 1H;  
7.35(s) 5H; 5.6(s) 1H; 5.15 (q) 2H; 3.58 (s) 2H y 1.98(s)  
3H;

15 7-[Alfa-(tetrazol-5-il)acetamido]-3-metil-4-(te-  
trazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 2.0 (s) 3H;  
3.6(s) 2H; 5.05-5.15(d) 1H; 5.15(s) 2H; 5.5-5.8(q) 1H y 9.5  
(s) 1H;

20 7-(alfa-feniltioacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-  
5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 9.18(d) 1H; 7.23  
(m); 5.63(q) 1H; 5.35(d) 1H; 3.77(s) 2H; 3.6(m) 2H y 2.03  
(s) 3H;

25 7-[alfa-(2.6-dimetoxifenil)carboxamido]-3-metil-  
4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem, RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 2.0 (s)  
3H; 3.6(s) 2H; 3.7(s) 6H; 5.05-5.15(d) 1H; 5.5-5.8(q) 1H;  
6.5-6.7(d) 2H y 7.0-7.3(m) 1H;

7-(2-tienilglioxilamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

5 RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 2.0(s) 3H; 3.6(s) 2H; -  
5.1-5.15(d) 1H; 5.4-5.7(q) 1H; 7.05-7.15(m) 1H y 7.8-8.1(m)  
2H; y

7-[alfa-(2-tienil)acetamido]-3-metil-4-(tetra-  
zol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem,

10 RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 2.0(s) 3H; 3.6(s) 2H; 3.8  
(s) 2H; 5.1-5.15(d) 1H; 5.5-5.8(q) 1H; 6.95-7.0(d) 2H y 7.1  
7.2(m) 1H.

#### Ejemplo 20

7-[Alfa-hidroxi-alfa-(2-tienil)acetamido]-3-metil-4-(tetra-  
zol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

15 Se convierte 7-(2-tienilglioxilamido)-3-metil-4-  
(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (1.50 g.) en agua (30 ml.) a la  
sal de sodio con hidróxido de sodio 2 normal. Esta solución  
se enfría en hielo y se agrega acetato de sodio anhidro  
(1.53 g.). Se agrega después borohidruro de sodio (276 mg)  
en pequeñas porciones, durante un período de 45 minutos.  
20 El pH se mantiene a 8 mediante la adición de ácido acético  
glacial, alternativamente con borohidruro de sodio. Después  
de las adiciones, el pH se mantiene a 8, durante 45 minutos  
con el baño de hielo separado. La solución se divide en ca-  
pas con acetato de etilo, y el pH se ajusta a 7 con ácido fos-  
fórico al 40%. La capa orgánica se separa, se lava con agua,  
25

se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra y se concentra al vacío, hasta que cristalicen los sólidos. El producto se filtra, se lava con éter seco y se seca bajo vacío, 360 mg.

5 RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta = 7.2(m) 1H; 7.0, 2H; 5.4 (m) 1H; 5.0(s) 2H; 3.5, 2H y 2.0(s) 3H.

Ejemplo 21

7- $\left[$ 2-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tio-acetamido) $\right]$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

10 Se agrega trietilamina (0.2 ml.) a una suspensión fría, a 0°C., de 7-(2-bromoacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (0.5 g.) en cloruro de metileno (15 ml). A la solución amarilla pálida resultante, se agrega una suspensión de 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol (0.19 g.) y la solución se agita a 0°C. Después de 2 horas, el producto que  
15 ha precipitado se recoge mediante filtración (0.3 g.).

RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta = 9.3(d) 1H; 5.6(m) 1H; 5.2 (d) 1H; 4.15(s) 2H; 3.6(s) 2H; 2.7(s) 3H y 2.05(s) 3H.

Ejemplo 22

20 Se repite el procedimiento del ejemplo 21, empezando con 7-(2-bromo-acetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem y 1-metil-5-mercaptotetrazol (Lieber, y otros, Can. I. Chem., 37. 101  $\left[$ 1959 $\right]$ ) para proporcionar

7- $\left[$ alfa-(1-metiltetrazol-5-iltio)acetamido $\right]$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

25 RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta = 9.28(d) 1H; 5.6(q) 1H; 5.44

(d) 1H; 4.13(s) 2H; 3.95(s) 3H; 3.59(m) 2H y 2.01(s) 3H.

Ejemplo 23

Nuevamente, se repite el procedimiento del ejemplo 21, empleando 4-mercapto-piridina y 7-(2-bromoacetamido) 3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem para dar 7-[2-(4-piridiltio)acetamido]-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

RMN (DMSO<sub>d</sub>): =delta = 9.32(d) 1H; 8.41 (m) 2H; 7.33(m) 2H; 5.7-5.6(q) 1H; 5.25(d) 1H; 3.95(d) 2H; 3.6(m) 2H y 2.03 (s) 3H.

Ejemplo 24

7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-acetoximetil-4-N-(p-metoxibencil)carbamoil-7-Delta<sup>3</sup>-cefem

A. Acido 7-(2',2',2'-tricoloroetoxicarboxamido)-3-acetoximetil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico.

Se agrega en porciones bicarbonato de sodio (300 g.) a una suspensión agitada de ácido 7-amino-cefalosporánico (408 g.), en acetona acuosa (2:1; 5 litros:2.5 litros). Se agrega después gota a gota cloroformiato de 2',2',2'-tricloroetilo (350 g.) durante 45 minutos, y la mezcla se agita durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente.

La acetona se separa al vacío, y la solución acuosa se diluye después a 10 litros con agua destilada. El pH de la solución se ajusta a 2, con ácido clorhídrico al 50% y la mezcla se extrae con acetato de etilo (5 x 1.5 litros).

Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (2 x 2 litros), se secan ( $\text{MgSO}_4$ ) y la solución se concentra a un volumen de 1.5 litros.

5 El concentrado se agrega lentamente a éter de petróleo (p.e. 60-80°C., 15 litros) y el sólido precipitado se lava con éter de petróleo (p.e. 30-40°C.) 2x2 litros. El precipitado se seca al vacío a 45°C., para suministrar ácido 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarbonil)-amino-3-acetoximetil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico como un sólido blanco (490 g.).

10 RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ): delta = 10(d) 1H; 5.5(q) 1H; 5.1(d) 1H; 4.8(q) 2H; 4.8(s) 2H, 3.5(s) 2H y 2.0(s) 3H.  
B. 7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-acetoxi-4-[N-(p-metoxibencil)carbamoil]-Delta<sup>3</sup>-cefem

15 Empezando con el ácido del ejemplo 37A y siguiendo el procedimiento del ejemplo 1B, se prepara el producto deseado en un rendimiento moderado.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta = 2.0(s) 3H; 3.4(s) 2H; 3.8 (s) 3H; 4.45(d) 2H; 4.75 (s) 2H; 4.9(m) 3H; 5.5(q) 1H; 6.2 (b) 1H y 7.1(q) 4H.

20 Ejemplo 25

7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-[N-(p-metoxibencil)-carbamoil]-Delta<sup>3</sup>-cefem

25 A. Acido 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 24, pero empleando como el cefem el ácido 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (Patente de los Estados Unidos 3,641,021), se prepara el producto deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.4 (m) 2H; 5.1(d) 1H; 4.85(s) 2H; 4.4(q) 2H; 3.7(s) 2H y 2.7(s) 3H.

B. 7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4- $\overline{\text{N}}$ -(p-metoxibencil)carbamoil $\overline{\text{7}}$ -Delta<sup>3</sup>-cefem

Empleando el producto del ejemplo 25 y utilizando el procedimiento del 24B y 1B, se sintetiza el producto intermediario deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.0(q) 2H; 6.1(m) 1H; 4.5 (q) 1H; 4.9(d) 1H; 4.7(s) 2H; 4.4(m) 4H; 3.75(s) 3H y 3.6 (s) 2H.

#### Ejemplo 26

7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-acetoximetil-4- $\overline{\text{I}}$ -(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\overline{\text{7}}$ -Delta<sup>3</sup>-cefem.

Se agrega pentacloruro de fósforo (1.68 g.), 8 mmoles) a una solución agitada de 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-acetoximetil-4- $\overline{\text{N}}$ -(p-metoxibencil)carbamoil $\overline{\text{7}}$ -Delta<sup>3</sup>-cefem (2.26 g., 4 mmoles) y piridina (0.64 g., 8 mmoles) en cloroformo, exento de etanol (30 ml.) a 0-5°C. Después de 30 minutos, la resonancia magnética inuclear indicó que la

amida hubo reaccionado completamente (desaparición del doblete del protón 2 a delta 4.45). Se agrega gota a gota, una solución de azida de tetrametilguanidinio (6.3 g., 40 mmoles) en cloroformo exento de etanol, seco (20 ml.), durante un período de 10 minutos a la solución enfriada. Después de 10 minutos adicionales, se separa el baño de hielo, y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lava con agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio (3 x), ácido clorhídrico 6 normal (3 x), agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente origina el producto crudo como un sólido café claro. (1.5 g.). La cromatografía en columna sobre gel de sílice, comenzando con hexano como eluyente y agregando gradualmente proporciones incrementadas de éter, eluyendo finalmente con éter al 100%, se da origen al producto, crudo (mediante ccd).

RMN (DMSO<sub>d</sub>) delta = 1.8(s) 3H; 3.6(q) 2H; 3.9 (s) 3H; 4.2(q) 2H; 4.8(s) 2H; 5.1(d) 1H; 5.6(m) 3H; 6.3 (d) 1H y 7.4(q) 4H.

20

#### Ejemplo 27

7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiazol-5-iltiometil)-4- $\left[ \begin{array}{l} \text{1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il} \\ \text{Delta}^3\text{-cefem} \end{array} \right]$

25

Empezando con el cefem del ejemplo 25B y siguiendo el procedimiento del ejemplo 26, se sintetiza el producto

deseado.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta = 7.0(q) 4H; 5.5(s) 2H;  
5.4(m) 2H; 4.7(s) 2H; 4.1(m) 2H; 5.75(s) 3H y 5.65(m) 2H.

Ejemplo 28

5 7-Amino-3-acetoximetil-4-[1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il]-  
Delta<sup>3</sup>-cefem

Se agrega polvo de zinc activado (300 mg.), a una  
solución agitada de 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido-3-  
acetoximetil-4-[1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il]-Delta<sup>3</sup>-  
10 cefem (300 mg., 0.5 mmoles) en ácido acético al 90% (3 ml)  
y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 30 mi-  
nutos. La mezcla de reacción se filtra y se evapora a se-  
quedad. La espuma amarilla resultante se disuelve en cloro-  
formo, y la solución se extrae dos veces con ácido clorhí-  
15 drico diluido. Los extractos acuosos se mezclan con cloro-  
formo y se agrega hidróxido de sodio diluido a la mezcla agi-  
tada a un pH de 7.0. La mezcla se filtra para separar sales  
inorgánicas precipitadas, las capas se separan y la solución  
acuosa se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos or-  
20 gánicos combinados se lavan con agua y se secan sobre sulfato  
de magnesio. La evaporación del solvente origina el produc-  
to como un sólido amarillo pálido (110 mg.), puro mediante  
c.c.d.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): delta = 1.9(s) 1H; 2.0(s) 3H; 3.45  
25 (q) 2H; 3.8(s) 3H; 4.3(q) 2H; 3.8(s) 3H; 4.3(q) 2H; 4.65(d)

1H; 4.95(d) 1H; 5.5(s) 2H y 7.1(q) 4H.

Similarmente, empezando con 7-(2',2',2'-tricloro-  
etoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-  
4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem y siguien-  
do el procedimiento del ejemplo 28 anterior, se prepara el 7  
amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-me-  
toxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.0 (q) 4H; 5.55(s) 2H;  
4.9(d) 1H; 4.6(m) 1H; 3.8 (s) 3H; 3.65 (m) 2H y 2.7(s) 3H.

Ejemplo 29

7-Amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(tetra-  
zol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se disuelve 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-  
cefem (125 mg.) en acetona (2 ml.) y ácido p-toluensulfónico  
(60 mg.) en acetoso (1 ml. se agrega. La sal precipita como  
un aceite café después de la adición de éter a esta mezcla.  
El solvente se decanta y el residuo se lava (3 x) con éter  
(30 ml.). El aceite residual se disuelve en ácido trifluoro  
acético/anisol (4:1 v/v); 2 ml. y se calienta sobre un baño  
de agua en un matraz tapado (25 ml.) durante 3 horas a 38°C.

Al final de este tiempo, la mezcla de reacción  
se vierte en éter seco, los solventes orgánicos se decantan  
del precipitado formado instantáneamente, y los sólidos re-  
siduales se lavan con porciones adicionales de éter (3 x 30

ml). El material desprotegido crudo se recogió en acetona/  
agua (pH 2.5), se extrajo con acetato de etilo, el pH de la  
fase acuosa se ajustó a 7.6 con hidróxido de sodio acuoso 2  
normal, y se reextrajo con acetato de etilo. La concentra-  
5 ción de la fase acuosa al vacío, a sequedad, produjo un sólido.  
Este compuesto se caracteriza por la acilación de la  
sal de sodio anterior, con cloruro de 2',2',2'-tricloroetoxi-  
carbonilo, utilizando el procedimiento del ejemplo 1A para  
10 dar 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)3-(2-metil-1,3,4-  
tiadiazol-5-iltio-metil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 4.7(d) 1H; 4.2(m) 1H; 5.1  
(s) 2H; 5.35(s) 2H; 6.0(m) 2H y 7.2(s) 3H.

#### Ejemplo 30

Se agrega gradualmente bicarbonato de sodio (42  
15 g., 0.5 moles) a una suspensión vigorosamente agitada de -  
ácido 7-amino-3-acetoximetil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico  
(50 g., 0.18 moles) en acetona/agua (250/500 ml.). Se agrega  
gota a gota, una solución de cloroformiato de bencilo (36  
g., 0.21 moles) en acetona (70 ml.), a la solución agitada  
20 durante un período de 45 minutos. Después de agitar durante  
6 horas, la acetona se separa en el evaporador giratorio y  
el residuo acuoso se lava con acetato de etilo para separar  
las impurezas. La solución acuosa se traslapa con acetato  
de etilo y se acidifica a un pH de 4.0. Las soluciones de  
25 acetato de etilo combinadas de las extracciones de la solu-

ción acuosa se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio. La evaporación del acetato de etilo da origen al producto, el ácido 7-benciloxicarboxamido-3-acetoximetil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico, como un sólido blanco desvaído (56 g.), puro, mediante c.c.d.

RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 2.0(s) 3H; 3.5(s) 2H; 4.8-5.2(m) 5H y 7.3(s) 5H.

Similarmente, se prepara el ácido 7-benciloxicarboxamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico.

RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 7.5(s) 5H; 6.6(d) 1H; 6.2(s) 3H; 4.4(b) 2H; 4.04 (s) 3H y 3.8(s) 2H;

#### Ejemplo 31

7-Benciloxicarboxamido-3-acetoximetil-4-N-(p-metoxibencil) carbamoil-7-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se agrega una solución de 2,4-dinitrofenol (22 g., 0.1 moles) en cloruro de metileno (100 ml.), a una solución de ácido 7-benciloxicarboxamido-3-acetoximetil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (41 g., 0.1 moles) en dioxano seco (400 ml.). A esta solución agitada se agrega una solución de diciclohexilcarbodiimida (21 g., 0.1 moles) en dioxano (100 ml.). Después de 15 horas, el precipitado de diciclohexilurea se separa mediante filtración. Al filtrado se agrega una solución de p-metoxibencilamina (13.7 g., 0.1 moles) en dioxano (100 ml.). Después de agitar durante 6 horas, el sólido pre

citado se filtra, se lava con éter y acetato de etilo, y se seca, dando origen al producto como un sólido blanco (30 g) puro, mediante c.c.d.

5 RMN (DMSO<sub>d6</sub>): delta = 2.0(s) 3H; 3.4(s) 2H;  
3.7(s) 3H; 4.3(d) 2H; 4.9(d) 2H; 5.0(m) 4H; 5.4(q) 1H y 7.9  
(m) 9H.

En una forma similar, se prepara el 7-benciloxi-  
carboxamido-3-(1-metil-tetrazol-5-iltiometil-4- $\square$ N-(p-metoxi  
bencil)carbamoil- $\square$ -Delta<sup>3</sup>-cefem.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.4(s) 5H; 7.1(q) 4H; 7.7  
(m) 2H; 5.25(s) 2H; 5.45 (d) 1H; 4.5(m) 4H; 4.0(s) 3H; 5.9  
(s) 3H y 5.79(s) 2H.

#### Ejemplo 32

15 Se agrega pentacloruro de fósforo (4.2 g., 20 mmole) a una suspensión de 7-benciloxicarboxamido-3-acetoxime-  
til-4- $\square$ N-(p-metoxibencil)carbamoil- $\square$ -Delta<sup>3</sup>-cefem (5.3 g.,  
10 mmole) en cloroformo exento de etanol, seco (100 ml.),  
conteniendo piridina (1.7 g., 20 mmole). Después de 30 mi-  
20 nutos, la resonancia magnética nuclear indica que la reac-  
ción es completa.

La solución se enfría en un baño de hielo y se  
agrega una solución de azida de tetrametilguanidío (16.0 g.,  
25 100 mmole) en cloroformo exento de etanol, seco, gota a gota,

durante un período de 20 minutos. Después de 10 minutos adicionales, se quita el baño de hielo y la agitación se continúa durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se lava con agua, solución de bicarbonato de sodio (3 x), ácido clorhídrico 6 normal, (3 x), agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente da origen al producto crudo, como un sólido café (3.7 g.), el cual se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice. La elución con diclorometano:hexano (1:1) y después con éter: dicloroetano:hexano (2:1:1) separa las impurezas. La elución con éter dar origen al producto el 7-benciloxicarboxamido-3-acetoximetil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem, como un sólido blanco, puro, mediante c.c.d.

RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 1.9(s) 2H; 3.65(s) 2H; 3.8(s) 3H; 4.3(s) 2H; 5.15(s) 2H; 5.35(d) 1H; 5.6(m) 3H; 7.2(m).9H y 8.6(d) 1H.

Similarmente, se prepara el 7-benciloxicarboxamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il $\int$ -Delta<sup>3</sup>-cefem.

RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): delta = 7.3(s) 5H; 7.05(q) 4H; 6.5(s) 3H; 6.2(d) 1H; 5.05(s) 2H; 3.85(s) 3H; 3.7(s) 3H; 3.5-4(m) 2H y 3.3(s) 2H.

Ejemplo 33

7-Amino-3-acetoximetil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

5 Se disolvió 7-benciloxicarboxamido-3-acetoxi-  
metil-4-[1-(p-metoxibencil)tetrazol-5-il]-Delta<sup>3</sup>-cefem (100  
mg.) en ácido trifluoroacético/anisol (4:1 v/v), 0.5 cc.) y  
a esta solución café rojiza se agregó ácido trifluorometan-  
sulfónico en una pipeta de Pasteur (25 gotas). Se observó  
la efervescencia inmediata y la solución se volvió rojo cere-  
za.

10 Después de 3 minutos a temperatura ambiente, la  
mezcla de reacción se enfrió mediante la adición de éter --  
(sodio seco). Se depositó una goma café, se decantaron los  
líquidos, y se lavó el residuo nuevamente con éter.

15 La goma viscosa se redisolvió en el volumen míni-  
mo de cloruro de metileno que contiene 1% de trietilamina, y  
la solución se cromatógrafió sobre sílice (2 mm., 20 x 20  
Kieselgel G F254) utilizando acetonitrilo/agua (6:1 v/v) como  
el solvente de elución.

20 La banda a un r.f. de 0.4 se separó y se extrajo  
con trietilamina al 1%/cloruro de metileno (3 x 150 ml.). Los  
extractos orgánicos se evaporaron a sequedad al vacío para -  
producir un sólido blanco, una mezcla de 7-amino-3-acetoxi-  
metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem y clorhidrato de trie-  
tilamina.

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): Delta = 5.25(d) 1H; 4.9(m) 2H y 2.05  
(s) 3H.

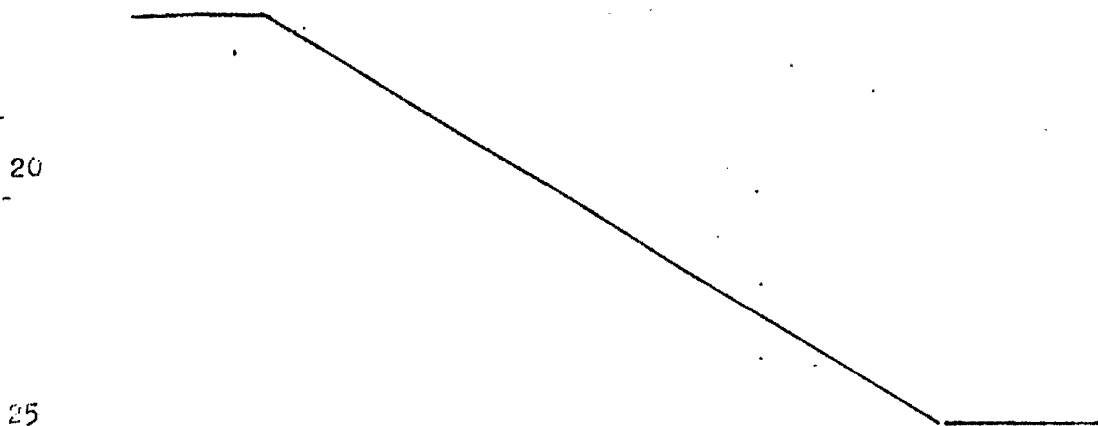
Ejemplo 34

7-Amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(tetrazol-5-il)-  
Delta<sup>3</sup>-cefem

5 En una forma similar al ejemplo 33, se obtuvo  
el producto crudo empezando con 7-benciloxicarboxamido-3-(1-  
metiltetrazol-5-iltiometil-4- $\int$ 1-(p-metoxibencil)tetrazol-  
5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

10 Se aisló el zwitterion mediante cristalización  
de la mezcla de reacción cruda, después de precipitación con  
éter seco, a partir de un volumen mínimo de fosfato ácido de  
potasio de un tampon de pH de 7. Después de la disolución  
inicial de la mezcla de reacción cruda, el zwitterion precipi-  
ta como un sólido amarillo crema y se purifica mediante cro-  
matografía en capa delgada.

15 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): Delta = 5.1(d) 1H; 4.8(d) 1H; 4.3  
(q) 2H; 3.9(s) 3H y 3.7(s) 2H.



Ejemplo 35

Acido 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>2</sup>-  
cefem-4-carboxílico

5 Se trata ácido 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>3</sup>-cefem-4-carboxílico (66.6 g) y N-hidroxisuccinimida (21.6 g.) en dioxano (200 ml.) a temperatura ambiente, con dicitclohexilcarbodiimida (35.6 g.) y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. -  
10 La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora bajo presión reducida para dejar un aceite el cual se disuelve en piridina (400 ml.) a 70°, y después se trata con hidróxido de sodio acuoso (7.5 g., en 100 ml.) con agitación vigorosa. La mezcla se calienta a 35°C. y la agitación se continúa durante 1.175 horas, adicionales. La piridina se evapora bajo -  
15 presión reducida y el residuo se vierte en hielo. El pH se ajusta a 2 con ácido clorhídrico 6 normal, y el precipitado se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con ácido clorhídrico 1 normal, agua, y después se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en solución acuosa de carbonato de sodio, y la solución resultante  
20 se lava con acetato de etilo. La solución acuosa se trata con carbón, se filtra, y el pH del filtrado se ajusta a 2 con ácido clorhídrico 6 normal. El precipitado se extrae con acetato de etilo, y la solución orgánica se trata con  
25 carbón, se filtra y se seca (MgSO<sub>4</sub>). La solución se evapo

ra después bajo presión reducida para dejar el producto requerido como una espuma, la cual solidifica por trituración con éter de petróleo (48.0 g.) y es esencialmente puro mediante cromatografía.

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.5(d) 1H; 6.0(q) 1H; 5.2 (m) 2H; 4.7(s) 2H; 4.6(s) 1H y 1.9(s) 3H.

Ejemplo 36

7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[N-(p-metoxibencil)carbamoyl]-Delta<sup>2</sup>-cefem

10 Se trata ácido 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-Delta<sup>2</sup>-cefem-4-carboxílico (46.0 g.) y N-  
hidroxisuccinimida (14.3 g.) en dioxano (750 ml.) después de 1 hora, con dicitohexilcarbodiimida (24.3 g.) a temperatura ambiente, con agitación. A esta solución agitada, se  
15 agrega p-metoxibencilamina (32.8 g.) en dioxano (200 ml.), y la mezcla se agita durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y la solución se agita durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y la solución se concentra a 300 ml. bajo presión reducida. El concentrado se vierte en solución acuosa, saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 litros) y el precipitado se recoge. El precipitado se lava con agua, con ácido clorhídrico 1 normal, y finalmente con agua. El sólido se seca bajo presión reducida a 100°C., durante 16 horas, para suministrar 7-(2',2',2'-  
25 tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[N-(p-metoxibencil)-car

bamcoil $\gamma$ -Delta<sup>2</sup>-cefem (58.6 g.). Se recristaliza una vez más en acetona (p.f. 219-220°C).

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 7.0(q) 4H; 6.0(q) 1H; 5.7 (m) 2H; 4.7(s) 2H; 4.6(s) 1H; 4.2(d) 2H; 3.7(s) 2H y 1.7 (s) 3H.

5

#### Ejemplo 37

7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido-3-metil-4- $\gamma$ -1-(p-metoxibencil)-tetrazol-5-il $\gamma$ -Delta<sup>2</sup>-cefem

Se trata 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4- $\gamma$ -N-p-metoxibencilcarbamoyl $\gamma$ -Delta<sup>2</sup>-cefem (44.2 g) y piridina (14.06 g.) en cloroformo (300 ml., libre de etanol) a 40°C., con pentacloruro de fósforo (27.5 g.) y la mezcla se agita a 40°C. durante 3 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente y se agrega azida de tetrametilguanidinio (87,9 g.), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se lava después con agua, bicarbonato de sodio acuoso, ácido clorhídrico 1 normal, agua y se seca (MgSO<sub>4</sub>). La solución orgánica se evapora para dejar una goma que se disuelve en acetato de etilo, y se hace pasar hacia abajo de una columna de alúmina. La fracción que contiene el producto requerido se recoge, y la solución se evapora a sequedad bajo presión reducida para dar origen al producto, como un sólido anaranjado, pálido (42.4 g.).

15

20

25

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.0(q) 4H; 6.1(d) 1H; 6.0

(s) 1H; 5.6(q) 2H; 5.4(s) 1H; 5.2(q) 1H; 4.8(d) 1H; 4.7(s) 2H; 3.7(s) 3H y 1.5(s) 3H.

Ejemplo 38

7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-(tetrazol-  
5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem

5

Se deja reposar a 50°C. durante 6 horas, 7-(2',  
2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-[1-(p-metoxiben-  
cil)tetrazol-5-il]Delta<sup>2</sup>-cefem (40.7 g.) en ácido trifluoro-  
acético (280 ml.) conteniendo anisol (70 ml.), durante 6 ho-  
ras. La solución se vierte en agua (1 litro) y la suspen-  
sión se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se  
extrae con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la solu-  
ción acuosa se ajusta a un pH de 2 con ácido clorhídrico  
1 normal, y el precipitado se extrae con acetato de etilo.  
La solución orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo pre-  
sión reducida para dar 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxami-  
do)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem, como un sólido  
café pálido (23.2 g.). Se recristalizó una muestra en clo-  
roformo (exento de etanol), p.f. 165-167°C.

10

15

20

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): delta = 6.4(q) 1H; 5.8(s) 1H;  
5.2(m) 2H; 4.8(s) 2H y 1.8(s) 3H.

Ejemplo 39

7-(2',2',2'-Tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-(metoxime-  
til-tetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem

25

A una suspensión de 7-(2',2',2'-tricloroetoxi-

carboxamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (8.27 g.) en cloruro de metileno (50 ml.) se agrega a su vez, trietilamina (2.22 g.) y éter clorometilmetílico (1.76 g.), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se lava después con agua, bicarbonato de sodio acuoso, y se seca (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación bajo presión reducida, da el 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (7.3 g.) como un sólido crema.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 6.4(d) 1H; 6.0(q) 1H; 5.8 (s) 2H; 4.7(s) 2H; 3.4(m) 3H y 1.7(s) 3H.

Ejemplo 40

7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem

15 Se desoxigenó 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-(metoximetil-tetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (8.0 g.) en tetracloruro de carbono (160 ml.) y cloroformo (16 ml.). Se agregó N-bromosuccinimida (3.20 g.) y peróxido de benzoílo (200 mg.), y la mezcla se agitó a 10-15°C., y iluminándose durante 2 horas, (lámparas de tungsteno 250 watts). Durante este tiempo se agrega cloroformo adicional para mantener el sobrenadante claro, y se agrega una cantidad adicional de peróxido de benzoílo (200 mg.) 30 minutos después de la iniciación de la iluminación.

25 La succinimida se filtra, y el filtrado se tra-

ta con la sal de trietilamina de 5-mercapto-1-metiltetrazol (3.40 g.) durante 2.5 horas a 45°C. La solución orgánica se lava después con agua, bicarbonato de sodio acuoso, agua y finalmente se seca (MgSO<sub>4</sub>). La solución orgánica se evapora a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía en columna (gel de sílice:acetato de etilo; éter de petróleo ligero, 1:1) para dar el producto deseado (3.0 g.).

5  
10  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 6.6(s) 1H; 6.2(d) 1H; 6.0 (s) 1H; 5.9(s) 2H; 5.4(m) 2H; 4.8(s) 2H; 4.2(q) 2H; 4.0(s) 3H y 3.5(s) 3H.

#### Ejemplo 41

7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem

15  
20  
25  
Se trata 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamido)-3-metil-4-(metoximetil-tetrazol-5-iltiometil)-Delta<sup>2</sup>-cefem (4.0 g.) en tetracloruro de carbono (60 ml) y cloroformo (8 ml.) con N-bromosuccinimida y peróxido de benzoílo como en el ejemplo 40. El producto se trata similarmente con la sal de trietilamina de 5-mercapto-2-metiltiadiazol (2 g.) para dar, después de cromatografía en columna (sílice, acetato de etilo/éter de petróleo ligero 1:1), 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarboxamida)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (1.1 g.).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 6.6(s) 1H; 6.3(d) 1H; 6.1

(s) 1H; 5.9(s) 2H; 5.3-5.7(m) 2H; 4.8(s) 2H; 4.1(q) 2H; 3.5  
(s) 3H y 2.7(s) 3H.

Ejemplo 42

5 Se trata 7-(2',2',2'-tricloroetoxicarbamoilo)-  
3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-  
il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (2.0 g.) en una mezcla de ácido acético-  
agua (7:3, 20 ml.) a 0°C., con polvo de zinc activado (2.0  
g.) con agitación. Después de una hora, la mezcla se filtra  
y el filtrado se diluye con agua (100 ml.). El pH de la mez  
10 cla se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 1 normal, y después  
se lavó dos veces con acetato de etilo. El pH de la solu-  
ción acuosa clara, se ajusta a 6 con bicarbonato de sodio y  
la mezcla se extrae con cloroformo. La solución acorgánica  
se lava con un tampon de pH 7, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y, finalmente,  
15 se evapora bajo presión reducida para dejar 7-amino-3-metil-  
tetrazol-5-il-tiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-  
cefem (0.9 g.), como una espuma, puro, mediante cromatogra-  
fia.

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 6.6(s) 1H; 5.95(s) 1H;  
5.85(s) 2H; 5.25(d) 1H; 4.70(d) 1H; 4.1(q) 2H; 3.95(s) 3H y  
3.5(s) 3H.

En una forma similar se prepara el 7-amino-3-  
(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-4-(metoximetiltetra-  
zol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem.

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 6.8(s) 1H; 6.4(s) 1H; 6.0

(s) 2H; 4.5(d) 1H, 4.8(d) 1H; 4.2(q) 2H; 3.7(s) 3H y 3.2(s) 2H.

Ejemplo 43

5 7-(Tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-  
metil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

A. 7-(Tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-  
iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem

10 Se trata 7-amino-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-  
tiometil)-4-(metoximetil-tetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (430  
mg.) y ácido tetrazol-1-ilacético (133 mg.) tetrahidrofara-  
no (10 ml.) y acetonitrilo (10 ml.) con dicitclohexilcarbodi-  
mida (215 mg.), y la mezcla se deja reposar a temperatura am-  
biente durante 1 hora. La mezcla se filtra y se evapora ba-  
jo presión reducida para dejar 7-(tetrazol-1-ilacetamido)-3-  
15 (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetra-  
zol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (520 mg.) como un sólido color crema,  
puro mediante cromatografía en capa delgada.

20 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 9.1(s) 1H; 6.6(s) 1H; 6.0(s)  
1H; 5.9(s) 2H; 5.4(s) 2H; 5.4(s) 1H; 5.2(d) 1H, 4.0(q) 2H;  
3.4(s) 3H y 2.6(s) 3H.

B. 1-Oxido de 7-(tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-  
tiadiazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Del-  
ta<sup>3</sup>-cefem

25 Se trata 7-(tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-  
1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-

Delta<sup>2</sup>-cefem (500 mg.) en cloroformo (20 ml.) con ácido m-cloroperbenzoico (219 mg.) a 0°C. con agitación. Después de 1 hora de 0°C., se agrega piridina (40 mg) y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora  
5 adicional, la mezcla se concentra bajo presión reducida, y se agrega éter dietílico al concentrado. El sólido color crema que precipita se recoge, se seca bajo presión reducida, y el producto requerido (410 mg.), se obtiene como un sólido color crema, puro mediante cromatografía.

10 RMN (DMSO<sub>d</sub><sup>6</sup>/acetona d<sub>6</sub>): delta = 8.9(s) 1H; 6.0 (s) 2H; 6.0, 1H; 5.6(s) 2H; 5.2(d) 1H; 4.5(q) 2H, 4.0(s) 2H; 3.5(s) 3H y 2.7(s) 3H.

C. 7-(Tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(metoximetil-tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

15 Se trata 1-óxido de 7-tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio-metil)4-(metoximetil-tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (400 mg.) en dimetilformamida (10 ml.) con cloruro anhidro estanoso (400 mg.) y cloruro de acetilo (200 mg.) a 0°C. con agitación. La mezcla se agita  
20 durante una hora y después se vierte en un exceso de agua. La mezcla orgánica se extrae varias veces con cloroformo, y la solución orgánica se lava varias veces con agua. La solución clorofórmica, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida para dar el compuesto requerido como una espuma  
25 ma (250 mg.), puro mediante cromatografía en capa delgada.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 9.0(s) 1H; 8.7(d) 1H; 6.0 (s) 2H; 6.0; 1H; 5.4(s) 2H; 5.2(d) 1H; 4.4(q) 2H; 3.7(s) 2H; 3.4(s) 3H y 2.7(s) 2H.

5 D. 7-(Tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

Se deja reposar a 20°C. durante 6 horas, 7-(tetrazol-1-ilacetamido)-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (70 mg.) en ácido trifluoroacético (2 ml.) y anisol (0,5 ml.). Después de este tiempo se separa el ácido trifluoroacético bajo presión reducida para dejar un aceite. Este residuo se diluye con acetato de etilo, y la solución orgánica resultante se extrae con solución acuosa, saturada, de bicarbonato de sodio. La solución acuosa se acidifica a un pH de 2, con ácido clorhídrico 2 normal, y la solución se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida para dejar un aceite, el cual cristaliza por la adición de éter dietílico para dar el producto requerido, como agujas incoloras (35 mg.) puro mediante cromatografía.

20 RMN (ácido trifluoroacético-d): delta = 9.5(s) 1H; 5.8(d) 1H; 5.5(s) 2H; 5.2(d) 1H; 4.5(s) 2H; 3.6(s) 2H y 2.8(s) 3H.

#### Ejemplo 44

25 7-D-(alfa-hidroxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

A. 7-D-(alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem

5 Empezando con los reactivos apropiados, y siguiendo el procedimiento del ejemplo 43, se prepara el intermediario deseado.

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 8.2(s) 1H; 7.3(s) 5H; 6.5 (s) 1H; 6.2(s) 1H; 5.9(s) 1H; 5.7(s) 2H; 5.5(q) 1H; 5.2 (d) 1H; 4.0(q) 2H; 3.9(s) 3H y 3.4(s) 3H.

10 B. 1-Oxido de 7-D-(alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il) Delta<sup>3</sup>-cefem

15 Empleando el intermediario anterior del ejemplo 44 y siguiendo el procedimiento del ejemplo 43, se aísla el compuesto deseado y se utiliza en la reacción subsecuente sin purificación adicional.

C. 7-D-(alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

20 Se emplea el procedimiento del ejemplo 43, empezando con el compuesto apropiado del ejemplo 44, para dar el producto deseado.

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 8.3(s) 1H; 7.4(s) 5H; 6.3 (s) 1H; 6.0(s) 2H; 6.0, 1H; 5.2(d) 1H; 4.5(q) 2H; 4.0(s) 3H 3.8(s) 2H y 3.5(s) 3H.

D. 7-D-(Alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se repite el tratamiento con ácido trifluoroacético-anisol del ejemplo 43, empezando con el producto del ejemplo 44, para proporcionar el producto deseado.

RMN (acetona-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O): delta 0=8.3(s) 1H; 7.5(m) 5H; 6.2(s) 1H; 5.9(d) 1H; 6.3(d) 1H; 4.4(s) 2H y 4.0 (HOD).

(Acetona-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O/ácido trifluoroacético-d); delta = 4.4(s) 2H; 4.0(s) 3H y 3.9(s) 2H.

10 E. 7-D-(Alfa-hidroxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas, 7-D-(alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltio-metil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (100 mg) en solución de bicarbonato de sodio, acuosa, (5 mL).

15 El pH de la mezcla de reacción se ajusta a 2 con ácido clorhídrico 2 normal y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se evapora bajo presión reducida para dejar el producto requerido como un sólido color crema (35 mg.), esencialmente puro mediante cromatografía en capa delgada.

Ejemplo 45

Trifluoroacetato de 7-D-(alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

A. 7-[D-alfa-(t-butoxicarbonilamino)-fenilacetamida]-3-(1-  
metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(etoximetiltetrazol-5-il)-  
Delta<sup>2</sup>-cefem

5 Se trata 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiome-  
til)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (100 mg.) y  
N-t-butoxicarboxailfenilglixina (63.4 g.) en acetato de etil-  
lo-acetonitrilo (1:1, 2 ml.), con dicitclohexilcarbodiimida  
(52 mg.) a 15°C. Después de una hora, la mezcla se filtra  
y el filtrado se diluye con acetato de etilo (10 ml.) y la  
10 solución resultante se lava con ácido clorhídrico 1 normal.  
bicarbonato de sodio acuoso, y finalmente agua. El secado  
(MgSO<sub>4</sub>) y la evaporación bajo presión reducida dan el pro-  
ducto (152 mg.) como un sólido amarillo pálido.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.25(s) 5H; 6.5(s) 1H; 6.0  
(s) 1H; 5.8(s) 2H; 5.6(m) 2H; 5.3(m) 2H; 4.1(q) 2H; 3.9(s)  
3H; 3.5(s) 3H y 1.4(s) 9H.

B. 1-Oxido de 7-[D-alfa-(t-butoxicarbonilamino)fenilaceta-  
mido]-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(metoximetil)-  
tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

20 Se trata 7-[D-alfa-(t-butoxicarbonilamino)fe-  
nilacetamida]-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(metoxime-  
tiltetrazol-5-il)-Delta<sup>2</sup>-cefem (140 mg., 0.22 mmoles) en clo-  
roformo (2 ml.) con ácido m-cloroverbenzoico (51 mg. 85%)  
a 0°C., con agitación. La solución se mantiene a 0°C. du-  
25 rante 1 hora, y después se agrega piridina (20 mg.) y la so

lución se deja calentar a temperatura ambiente, y se mantiene esta temperatura durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluye con cloroformo y se lava con ácido clorhídrico 1 normal, bicarbonato de sodio, acuoso y se seca ( $MgSO_4$ ). La evaporación bajo presión reducida, da el producto requerido, como un sólido color crema (120 mg).

Este material se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

C. 7-[D-alfa-(t-butoxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se suspende 1-óxido de 7-[D-alfa-(t-butoxicarbonilamino)fenilacetamido]-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem (120 mg.) en dimetilformamida (0.3 ml.) y acetonitrilo (0.75 ml.), y la mezcla se trata con cloruro de acetilo (60 mg.) y cloruro estanoso anhidro (38 mg.) con agitación a 0°C. durante una hora. La mezcla se calienta después a temperatura ambiente y se agita durante una hora adicional. La mezcla se concentra bajo presión reducida y después se diluye con acetato de etilo. La solución orgánica se lava con agua y bicarbonato de sodio acuoso y finalmente se seca ( $MgSO_4$ ). La evaporación bajo presión reducida da un aceite que se purificó mediante cromatografía en capa delgada preparatoria (sílice, acetato de etilo-éter de petróleo ligero (3:2) para dar el

producto requerido como una espuma amarilla, pálida (60 mg).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.4(s) 5H, 7.2(d) 1H; 5.8 (m) 4H; 5.3(d) 1H; 5.2(d) 1H; 4.5(q) 2H; 4.0(s) 3H; 3.8(s) 2H; 3.6(s) 3H y 1.5(s) 9H.

5 D. Trifluoroacetato de 7-D-(alfa-amino-alfa-fenilacetamido)-  
3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-  
cefem

Se deja reposar a 20°C. durante 6 horas, 7-ΔD-  
(alfa-t-butoxicarbonilamino-alfa-fenil)acetamido-3-(1-metil-  
10 tetrazol-5-iltiometil)-4-(metoximetiltetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-  
cefem (55 mg.) en ácido trifluoroacético (2 ml.) y anisol  
(0.5 ml.). El ácido trifluoroacético se evapora bajo pre-  
sión reducida y el residuo se trata con éter. El sólido que  
15 sólido se seca bajo un vacío elevado para dar el producto  
deseado como la sal de ácido trifluoroacético.

RMN (D<sub>2</sub>O/DMSO-d<sub>6</sub>/ácido trifluoroacético-d): delta  
= 7.4(s) 5H; 5.8(d) 1H; 5.2(d) 1H; 5.1(s) 1H; 4.2(s) 2H;  
4.0(s) 3H y 3.6(s) 2H.

20 Ejemplo 46

Se mezclan los siguientes ingredientes entre sí  
en las proporciones en peso indicadas:

	Sacarosa, US.P.	80.0
	Almidón de Tapioca	13.5
25	Estearato de magnesio	6.5

7-fenilacetamido-3-metil-4-  
(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem 100,0

Después de que la composición se mezcla concienzudamente, se punzonan tabletas de la mezcla, siendo cada tableta de un tamaño tal a manera de contener 100 mg. del compuesto cefem.

Las tabletas son también preparadas conteniendo respectivamente 50 y 250 mg. de ingrediente activo, seleccionando las proporciones apropiadas del compuesto cefem, y la mezcla excipiente en cada caso.

Ejemplo 47

Se mezclan los siguientes ingredientes entre sí, en las proporciones en peso indicadas;

	Carbonato de calcio	17.6
	Fosfato dicálcico	18.8
15	Trisilicato de magnesio	5.2
	Lactosa, U.S.P.	5.2
	Almidón de papa	0.8
	7-Fenoxiacetamido-3-metil- 4-(tetrazol-5-il)-Delta <sup>3</sup> -cefem	50.0

La composición farmacéutica concienzudamente mezclada, se introduce en cápsulas de gelatina blanda, de manera que cada cápsula contenga 100 mg. de ingrediente activo.

Las cápsulas se preparan también conteniendo respectivamente 50-250 mg. de ingrediente activo, variando las

proporciones de compuesto cefem y mezcla excipiente.

Ejemplo 48

Se mezcla concienzudamente la sal de sodio de  
7-(2-tienilacetamido)-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-ce-  
5 fem y se muele con citrato de sodio (4% en peso). La mezcla  
seca, molida, se esteriliza y se empaca en ampolletas estér-  
riles que después se tapan con tapas de suero bajo condicio-  
nes estériles. Cuando se pretende emplear esta preparaci<sup>o</sup>n  
se inyecta suficiente agua estéril a las ampolletas para -  
10 disolver los contenidos y dar una solución que contiene 25  
mg/ml. de ingrediente activo. Para empleo parenteral, la  
solución se extrae de las ampolletas utilizando una jeringa  
hipodérmica.

En una forma similar, variando la cantidad de  
15 agua agregada, se preparan soluciones que contienen respec-  
tivamente 10, 50, 100 y 200 mg/ml. de ingrediente activo.

Ejemplo 49

Sal de potasio de 7-[D-(alfa-amino-alfa-fenil)acetamido]-  
3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

20 A una solución agitada de 1.94 g de 7-[D-(al-  
fa-amino-alfa-fenil)acetamido]-3-metil-4-(tetrazol-5-il)-  
Delta<sup>3</sup>-cefem en 100 ml. de metanol, enfrida a -30°C., se  
agrega suficiente solución 1.0 normal de hidróxido de pota-  
sio en metanol, de manera que se agregue un equivalente de  
25 la base. La mezcla se deja calentar a 0°C., y después se

agrega gota a gota, con agitación a 700 ml. de éter. El sólido que precipita se separa por filtración y se seca bajo vacío elevado. Esto produce la sal de potasio del título en buen rendimiento.

5                    Cuando se repite el procedimiento anterior, excepto que el hidróxido de potasio utilizado ahí se substituye por una cantidad molar de hidróxido de sodio, el producto es la sal de sodio de 7- $\left[ \text{D}-(\alpha\text{-amino-}\alpha\text{-fenil)acetamido} \right]$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem.

10

Ejemplo 50

Sal de calcio de 7- $\left[ \text{D-}\alpha\text{-amino-}\alpha\text{-(p-hidroxifenil)acetamido} \right]$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

15

A una solución agitada de 3.87 g. de 7- $\left[ \text{D-}\alpha\text{-amino-}\alpha\text{-(p-hidroxifenil)acetamido} \right]$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem en 40 ml. de dimetilformamida, se agrega una solución turbia de 370 mg. de hidróxido de calcio, en el transcurso de 5 minutos. La mezcla se calienta 35-40°C., durante 1 hora, y después se agregan 30 ml. adicionales de dimetilformamida. Se continúa el calentamiento a 35-40°C. durante 30 minutos adicionales, y después la solución enfriada se agrega gota a gota a 700 ml. de éter. Precipita un aceite. El solvente se decanta, y el residuo se agregan 100 ml. de etanol seguidos por 400 ml. de éter. El aceite solidifica lentamente, y después se recupera por filtración y se seca bajo vacío elevado. Esto produce la sal de calcio del título.

20

25

10.

Ejemplo 51

5 Sal clorhidrato de 7- $\int$ D-(alfa-amino-alfa-fenil)acetamido $\int$ -  
3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem

Se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, una suspensión de 50 mg. de 7- $\int$ D-(alfa-amino-alfa-fenil)acetamido $\int$ -3-metil-4-(tetrazol-5-il)-Delta<sup>3</sup>-cefem en 2 ml. de agua desionizada. El pH se ajusta después de 2.45 utilizando ácido clorhídrico diluido, y la solución así obtenida se liofiliza inmediatamente. Esto produce la sal clorhidrato del compuesto deseado, un sólido blanco.

15

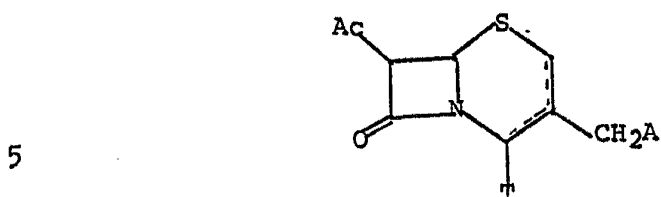
REIVINDICACIONES

20

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:

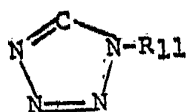
25 1ª.- Un procedimiento para la preparación de un deri

vado de cefem de la fórmula

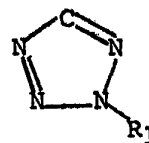


y las sales del mismo; en donde T es un grupo tetrazolilo que es ya sea

10



o



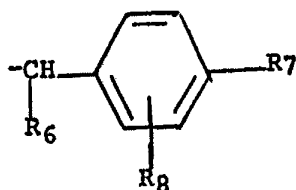
15

en donde Ac es un grupo acilo de la fórmula  $\text{Ar}-\underset{\text{Q}}{\text{CH}}_n-\text{C}(=\text{O})-$  ;

20

A se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, acetoxi, 1-metil-5-tetrazoliltio y 2-metil-1,3,4-tiadiazolil-5-tio y  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de cuatro a siete átomos de carbono, metoximetilo y ftalidilo; y  $R_{11}$  se selecciona del grupo que consiste de  $R_1$  y un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem o un precursor del mismo y se selecciona del grupo que consiste de

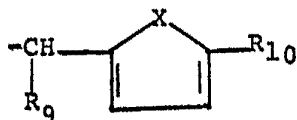
25



5

en donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste de alqui  
 lo que tiene de uno a tres átomos de carbono y fenilo, y  
 $R_7$  se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, meto-  
 xi, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbo  
 10 no y benciloxi y  $R_8$  se selecciona del grupo que consiste  
 de hidrógeno, hidroxí, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo,  
 metoxi, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de  
 carbono, fenilo y benciloxi y

15

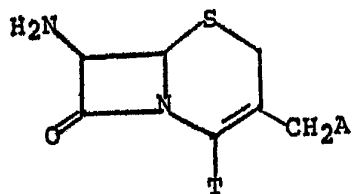


20 en donde  $R_9$  y  $R_{10}$  se seleccionan cada uno del grupo que  
 consiste de hidrógeno y metilo y X se selecciona del gru  
 po que consiste de oxígeno y azufre; Ar se selecciona del  
 grupo que consiste de ciano, bromo, fenilo, fenilo mono-  
 o disustituido, en donde cada sustituyente es hidroxí,  
 25 flúor, cloro, bromo, amino, metoxi o metilo, fenoxi, fe-

niltio, piridiltio, tienilo, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-  
-iltio, 1-tetrazolilo, alquilo que tiene de uno a doce  
átomos de carbono, alquenilo que tiene de dos a doce áto  
mos de carbono, cicloalquilo que tiene de tres a siete  
5 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de cinco a  
ocho átomos de carbono, cicloheptatrienilo, 1,4-ciclohe  
xadienilo, 1-aminocicloalquilo que tiene de cuatro a sie  
te átomos de carbono, 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 5-  
-metil-3-(o-clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-di  
10 clorofenil)-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluorofe  
nil)-4-isoxazolilo, 2-alcoxi-1-naftilo que tiene de uno  
a cuatro átomos de carbono en dicho alcoxi, sidnonilo,  
furilo, piridilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, tiaz  
zolilo, isotiazolilo, pirimidinilo, triazolilo, imidazo  
15 lilo, pirazolilo, fenoxi substituido, feniltio substitui  
do, piridiltio substituido, tienilo substituido, furilo  
substituido, piridilo substituido, tetrazolilo substitui  
do, tiazolilo substituido, isotiazolilo substituido, pi  
rimidinilo substituido, triazolilo substituido, imidazoli  
20 lo substituido y pirazolilo substituido, cada porción  
substituida estando substituida por hasta dos miembros  
seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bro  
mo, hidroxí, hidroximetilo, amino, N,N-dialquilamino que  
tiene de uno a cuatro átomos de carbono en cada uno de  
25 dichos grupos alquilo, teniendo el alquilo de uno a cua-

5 tro átomos de carbono, aminometilo, aminoetilo, alcoxi  
 que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alquiltio  
 que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, 2-aminoeto  
 xi y N-alquilamino que tiene de uno a cuatro átomos de  
 carbono; Q se selecciona del grupo que consiste de hidró  
 geno, hidroxilo, azido, amino y carboxi; n es un entero de  
 0 o 1; A se selecciona del grupo que consiste de hidróge  
 no, acetoxi, 1-metiltetrazol-5-iltio y 2-metil-1,3,4-tia  
 10 diazol-5-iltio; con la condición de que cuando Ar se se  
 lecciona del grupo que consiste de piridiltio, fenoxi,  
 feniltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio, bromo y ciano,  
 y n es 1, Q se selecciona del grupo que consiste de hidró  
 geno y carboxi; procedimiento que comprende acilar un com  
 puesto de la fórmula

15.



20

con un agente de acilación de ácido orgánico.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 en donde después de la acilación del grupo amino, se se  
 para cualquier grupo de protección de nitrógeno de tetra  
 zolilcefem.

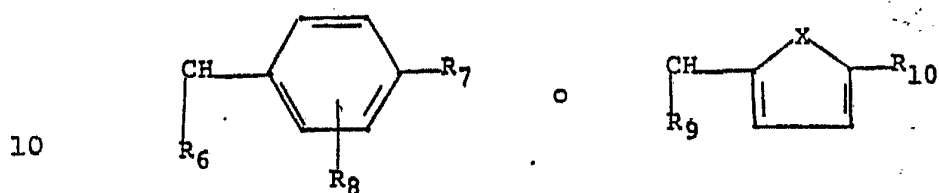
25

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,

en donde  $R_1$  o  $R_{11}$  es hidrógeno.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde  $R_{11}$  o  $R_1$  se alcanoiloximetilo, 1-(alcanoiloxi) etilo, metoximetilo o ftalidilo.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde  $R_{11}$  es

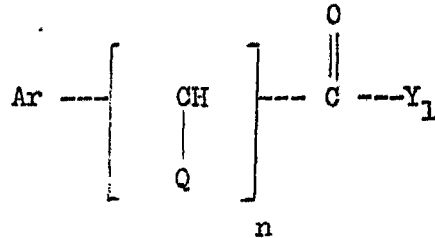


15 en donde  $R_6$  es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono, o fenilo;  $R_7$  es hidroxí, metoxí, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono o benciloxi; y  $R_8$  es hidrógeno, hidroxí, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, metoxi, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono; fenilo o benciloxi;  $R_9$  y  $R_{10}$  son cada uno hidrógeno o metilo y  $X$  es oxígeno o azufre.

20 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde  $A$  es hidrógeno.

7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde  $A$  es acetoxi.

25 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en donde el agente de acilación de ácido orgánico es de la fórmula



5

en donde  $\text{Y}_1$  es hidroxilo, cloro, bromo, una porción de anhídrido mixto o una porción de éster activado, y Ar, Q y n son según se definió en la reivindicación 1ª.

10 9ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE CEFEM.

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

Esta Memoria consta de noventa y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,  
P.A.

14. SET. 1973

Fernando de Elzaburn  
Por Poder.

20

25

6-9-76

- 92 -

MFB.-