



ES	(1) NUMERO 451050	(10) A 1
	(2) FECHA DE PRESENTACION 29-9-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 63.758

2 36109 Case 5578
Div.

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 521.444	6-11-74	EE.UU.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 442.360
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN SULFOXIDO DE 6-AMINO- O 6-AMINO-SUBSTITUIDO-2, 2-DIMETIL-3-(5-TETRAZOLIL)PENAM"

(71) SOLICITANTE (S)

PFIZER INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

(72) INVENTOR (ES)

Ronnie D. Carroll

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

1 Esta invención se relaciona con la producción de
sulfóxidos de 6-amino y 6-(amino-N-protegido)-2,2-dimetil --
-3-(5-tetrazolil) penam que pueden someterse a conversión --
directa en los 7-(amino-N-protegido)-3-metil-4-(5-tetrazo--
5 lil)- Δ^3 -cefem, una clase de compuestos útil como antibióti
cos o como intermedios para los mismos. Tal conversión es --
descrita y reivindicada en la solicitud de patente española
pendiente nº 442.360 de la cual la presente es divisional.

10 La oxidación del ácido 6-aminopenicilánico o una
penicilina, especialmente un éster de penicilina, en un sul
fóxido ya ha sido conocida durante muchos años, y se han --
usado para su preparación una gran variedad de agentes oxi
dantes. Sykes y otros, The Chemistry of Penicillin, R. T. --
15 Clarke y otros, Ed., Princeton, University Press, Prince--
ton, N.J., 1949, pp. 156, 927, 1008; Chow y otros., J. Org.
Chem. 27, 1381 (1965); Essery y otros; J. Org. Chem. 30, --
4388 (1965); Spry, J. Org. Chem. 37, 793 (1972); y la paten
te Norteamericana número 3.275.626, expedida el 27 de sep--
tiembre de 1.966.

20 La conversión de los sulfóxidos del éster de peni
cilina en ésteres de cefalosporina de desacetoxi mediante --
calentamiento de un sulfóxido de éster de penicilina bajo --
condiciones acídicas, por lo general en un medio solvente o
líquido a temperaturas de aproximadamente 80°C., a 175°C.,
25 se describe en un número de publicaciones y patentes: Morin
y otros, J. Am Chem. Soc. 91, 1401 (1969); Cooper y otros.
J. Am. Chem. Soc. 92, 2575 (1970); Cooper, J. Am. Chem. --
Soc. 92, 5010 (1920); patentes Norteamericanas números --
3.275.626; 3.591.585; 3.632.850; 3.647.787; 3.725.797 y --
30 3.725.799. Las últimas dos patentes mencionadas emplean co-

1 mo sales catalizadoras de ácido o complejos, una base de ni-
trógeno que tiene un PKb no menor de cuatro con un ácido or-
totosfórico disustituido o un ácido sulfónico orgánico, --
respectivamente.

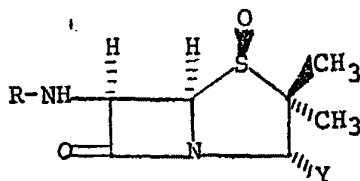
5 Los 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) penams --
(fórmula I) se ha encontrado que son intermedios valiosos --
y/o agentes antibacterianos. Dichos compuestos y su prepra-
ración se describen por Barth en las solicitudes de patente
Norteamericana números de serie 407.097, 450.435 y 491.510,
10 presentadas el 17 de octubre de 1.973, el 12 de marzo de --
1.974 y el 24 de julio de 1.974, respectivamente.

Los 7-acilamino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- Δ^3 -ce-
fems y las sales de los mismos son útiles como agentes anti-
bacterianos y como intermedios para la producción de agen-
15 tes antibacterianos. Además, los 7-amino-3-metil-4-(5-tetra-
zolil)- Δ^3 -cefems y ciertos 5-(amino sustituido)-3-metil--
3-(5-tetrazolil)- Δ^3 -cefems, en donde el sustituyente en --
el grupo 7-amino es otro que no sea un residuo de acilo, --
son también intermedios valiosos que conducen a la prepara-
20 ción de los 7-acilamino-3-sustituido-5-(5-tetrazolil)- Δ^3
-cefems. Dichos compuestos se describen en la solicitud de
la patente Norteamericana número de serie 508.634 presenta-
da el 23-9-74.

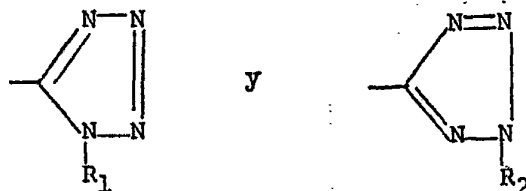
Los usos biológicos y no biológicos de los tetra-
25 zoles se han revisado recientemente por Benson, "Heterocy-
cllic Compouns", Elderfield, Ed. Volumen 8, Joh, Wiley & --
Sons, Ind. New York, N.Y. 1967, Capítulo 1, mientras que una
recopilación de las referencias al cefem, puede verse en --
las patentes Norteamericanas números 3.766.175 y 3.766.176.

30 De acuerdo con el presente invento se proporciona

un procedimiento para preparar un sulfóxido de 6-amino o amino-6-substituido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam de la fórmula:

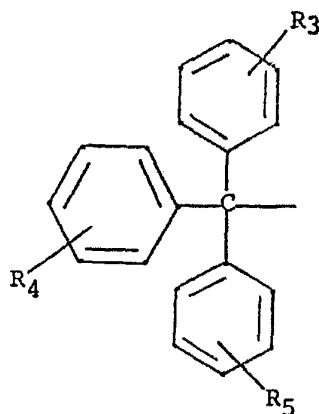


en donde Y se selecciona del grupo que consiste de:



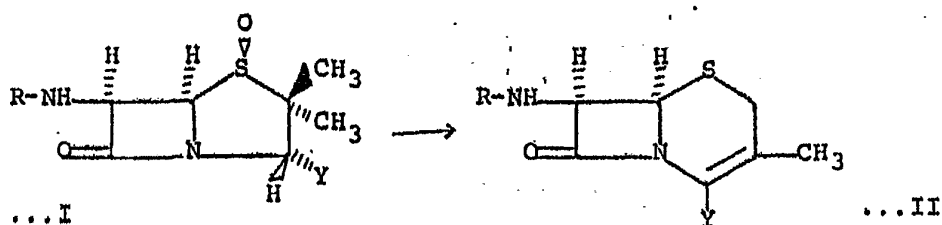
en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcaniloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de carbono, 1-alcanilxielilo que tiene de cuatro a siete átomos de carbono, metoximetilo y ftalidilo;

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



1 en donde R_3 , R_4 y R_5 cada uno se selecciona del grupo que -
 consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tie
 ne de uno a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a
 cuatro átomos de carbono y fenilo, caracterizado por hacer
 5 reaccionar el 6-amino o 6-(amino N-protégido)-2,2-dimetil -
 -3-(5-tetrazolil) penam, con un agente oxidante, a una tem-
 peratura de 10°C., a 30°C., durante un período de tiempo su-
 ficiente para efectuar la conversión del mismo.

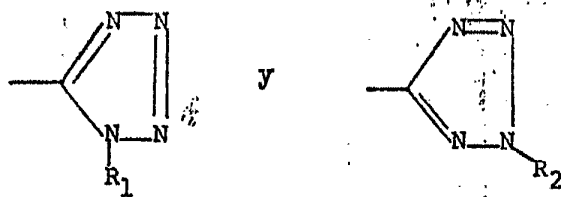
10 La conversión de los sulfóxidos obtenidos por el
 procedimiento de esta invención en cefems se ilustra, en --
 parte, mediante la reacción



en donde R se selecciona del grupo que consiste de hidróge-
 no y un grupo protector de amino;

e Y selecciona del grupo que consiste de

20



25 en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste de R_2 y el
 grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem, la natura-
 leza del cual se definirá a continuación:

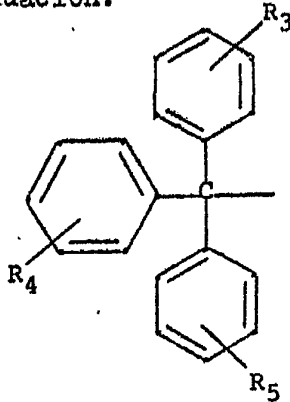
30 R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidró-
 geno, alcanciloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de
 carbono, 1-alcanciloxietilo que tiene de cuatro a siete áto-
 mos de carbono, metoximetilo y ftalidilo.

1 Puesto que el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilocefem está presente en el compuesto de penam de la fórmula I, R₁ puede también definirse como un grupo protector de nitrógeno de penam de tetrazolilo.

5 El término "grupo protector de amino" tal y como se usa en la presente, se destina a incluir cualquier grupo que permita la síntesis de los compuestos de la fórmula II bajo las condiciones, v.gr., de acidez y temperatura de este procedimiento y que pueda removerse bajo condiciones en
10 donde el anillo de beta-lactama permanezca casi intacto. La naturaleza del grupo protector de amino no es crítica para esta invención. El grupo R no está involucrado en la formación del residuo de tetrazolilo o en la reacción de agrandamiento de anillo. Esta función es proteger el grupo amino,
15 los sistemas de anillo penam y cefem durante el procedimiento descrito detalladamente a continuación para la formación de los compuestos de la fórmula II. Se remueve subsecuentemente en un punto apropiado por lo general en el paso último o penúltimo del procedimiento de esta invención en cuyo
20 punto de función protectora ya no es necesaria. En algunos casos, v. gr., cuando R es trifenilmetilo o trifenilmetilo substituido puede removerse durante el curso del procedimiento de esta invención. Sin embargo, dicho grupo puede decirse que ha llenado su función protectora. La selección e
25 identificación de los grupos protectores individuales, se logra fácilmente mediante una persona experta en el ramo. La apropiabilidad y eficacia de un grupo como un grupo protector de amino en esta invención se determina simplemente sometiendo el sulfóxido de 6-(amino-N-protégido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) penam (Fórmula I), o el precursor de
30

desoxi del mismo en donde el grupo protector es el grupo en cuestión con respecto al procedimiento de la presente invención. Todos estos grupos deben considerarse dentro del alcance de esta invención.

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



...III

en donde R₃, R₄ y R₅ cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y fenilo.

Cuando R de la fórmula I es hidrógeno, el grupo amino se convierte bajo las condiciones acídicas de este procedimiento, en unión de amonio y se protege de esta ma-

1 nera.

Además, en un sentido amplio el término "grupo protector de amino" tal y como se usa en la presente, abarca también los residuos de acilo de los ácidos carboxílicos orgánicos. Los productos de la fórmula II en donde R es un acilo producido mediante el procedimiento de esta invención, son agentes antibacterianos per se o se convierten rápidamente en agentes antibacterianos.

El término "grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem" se destina, en el sentido más general, a amparar aquellos grupos que protegen el anillo de tetrazolil durante o después de la formación del mismo y durante la reacción del compuesto de tetrazolilcefem protegido de esta manera. Por lo tanto, un grupo puede considerarse como un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem, cuando (a) puede fijarse al grupo tetrazolilo durante o después de la formación del mismo; (b) permitirá la reacción de agrandamiento de anillo de esta invención, aun cuando pueda removerse durante la reacción y (c) se puede remover del residuo de tetrazolilo sin degradación considerable del sistema de anillo de tetrazolilcefem. Son ilustrativos de dichos grupos además de aquellos enumerados específicamente en la presente, como grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilcefem, los grupos trialkilsililo, trifenilsililo y trifenilmetilo substituido.

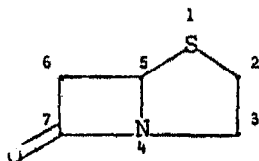
La naturaleza del grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem no es crítica para esta invención. Es su capacidad para llevar a cabo una función específica a la vez de su estructura, la que es importante. La selección e identificación de los grupos protectores apropiados, puede

POOR
QUALITY

1 efectuarse rápida y fácilmente, mediante una persona exper-
ta en el ramo. La apropiabilidad y eficacia de un grupo co-
mo un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem en -
esta invención, se determinan empleando un compuesto de la
5 fórmula I, en donde Y_1 es el residuo de (R_1 -substituido) -
-5-tetrazolilo en cuestión como el reactivo en el procedi-
miento descrito en la presente, para elaborar los compues-
tos de la fórmula II. En vista de esto, es evidente que el
grupo protector de nitrógeno de tetrazolilcefem es también
10 un grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam. Por lo
tanto, es conveniente hacer referencia a R_1 como un "grupo
protector de nitrógeno de tetrazolilo".

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

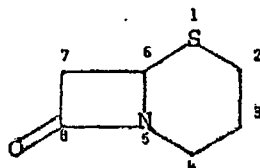
Por razones de conveniencia, los compuestos des-
critos en la presente, se identifican como derivados de pe-
nam y cefem. El término "penam" se ha definido en J. Am --
25 Chem. Soc. 75, 3293 (1953), como refiriéndose a la estruc-
tura:



Penam

1 Usando esta terminología, la penicilina G anti-
 biótica bien conocida, se designa como ácido 6-(2-fenilace-
 tamido)-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico. El sustituto - -
 3-tetrazolilo de la penicilina G, fórmula I anterior, en -
 5 donde R es 2-fenilacetilo e Y es 5-tetrazolilo, se designa
 como 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) pe-
 nam.

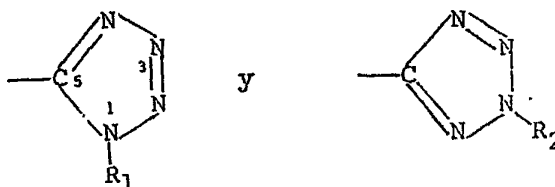
El término "cefam" se ha definido en J. Am. Chem.
 Soc. 84, 3400 (1962) como significando la estructura satura-
 10 rada:



Cefam

15 El término "cefem" se refiere a la misma estruc-
 tura con un enlace doble, la posición del cual se indica -
 mediante el prefijo " Δ " con una anotación que representa
 el átomo de carbono del número más bajo con el cual está -
 20 conectado el enlace doble; v. gr., Δ^3 . Por lo tanto el --
 compuesto de la fórmula II en donde R es 2-fenilacetilo e
 Y es 5-tetrazolilo, se designa como 7-(2-fenilacetamido) -
 -3-metil-4-(5-tetrazolil)- Δ^3 -cefem.

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



1 Como se apreciará por las personas expertas en -
el ramo, cuando el sustituyente representado mediante R_1
o R_2 es hidrógeno, las dos formas están co-presentes en --
una mezcla de equilibrio, tautomérica, dinámica. Sin embar
5 go en los casos en donde R_1 o R_2 representa un sustituyen
te que no sea hidrógeno, las dos formas representan canti-
dades químicas diferentes que no se interconvierten espon-
táneamente.

10 El procedimiento presente es ampliamente aplica-
ble a una gran variedad de precursores, v. gr., compuestos
de desoxi de reactivos de la fórmula I. Cualquier compues-
to de la fórmula I, o los precursores de desoxi de los mis
mos, la estructura de beta-lactama de los mismos, que no -
se destruye prácticamente bajo las condiciones del procedi
15 miento de esta invención, se puede usar como un reactivo -
en el procedimiento de conversión que se describe en la --
presente.

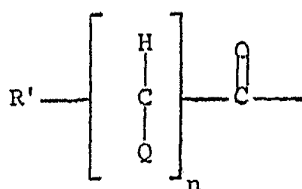
20 Como se menciona en lo que antecede, el grupo R
de la fórmula I puede ser hidrógeno o un grupo protector -
de nitrógeno de amino, incluyendo un grupo acilo, que pro-
tegerá el aminonitrógeno y el anillo de beta-lactama al --
cual está fijado de cualquier ataque de degradación bajo -
las condiciones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

25 Los grupos protectores de amino preferido son -
2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxicarboni-
lo. Dichos grupos permiten la conversión satisfactoria del
compuesto de penamtetrazol protegido de esta manera de la
fórmula I en el cefemtetrazol correspondiente de la fórmu-
30 la II y la remoción relativamente fácil del grupo protec--

1 tor de amino. Además, la presencia de dichos grupos protec-
 tores, algunas veces es deseable, tal como cuando el grupo
 protector de nitrógeno de tetrazolilcefem es uno capaz de
 removerse bajo condiciones acídicas. Estos grupos protecto-
 5 res de amino no se remueven bajo condiciones acídicas so-
 los y sirve para proteger el anillo de beta-lactama. Subse-
 cuentemente se remueven mediante un paso de desbloqueo re-
 ductor.

Se prefieren especialmente como los grupos pro-
 10 tectores de amino los residuos de acilo de los ácidos car-
 boxílicos orgánicos y particularmente aquellos residuos de
 acilo que corresponden o que son capaces de convertirse en
 el residuo de acilo deseado en el producto de tetrazolilce-
 fem. Los 7-acilamino-3-metil-4-(5-tetrazolil)- Δ^3 -cefems ob-
 15 tenido de esta manera, si no son agentes antibacterianos -
per se se convierten rápidamente en agentes antibacteria-
 nos, tal como por ejemplo, mediante la remoción del grupo
 protector de nitrógeno de tetrazolilcefem.

Los grupos acilo particularmente valioso son - -
 20 aquellos que tienen la fórmula:



25 en donde n es 0 ó 1;

R' se selecciona del grupo que consiste de hidró-
 geno, alquilo que tiene de uno a doce átomos de carbono, -
 alquenoilo que tiene de dos a doce átomos de carbono, ciclo-
 30 alquilo que tiene de tres a siete átomos de carbono, ciclo

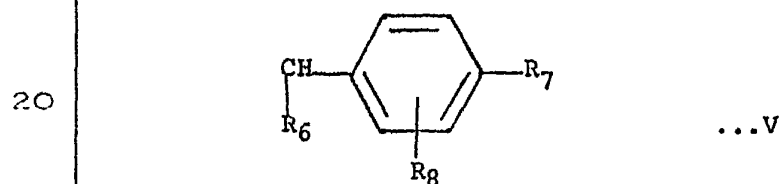
1 hexenilo, 1,4-ciclohexdienilo, 1-amino-cicloalquilo que --
tiene de cuatro a siete átomos de carbono, cianometilo, --
5-metil-3-fenil-4-isoxazolilo, 5-metil-5-(o-clorofenil) --
-4-isoxazolilo, 5-metil-3-(2,6-diclorofenil)-4-isoxazoli--
5 lo, 5-metil-3-(2-cloro-6-fluofenil)-4-isoxazolilo, 2-alco-
xi-1-naftilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono -
en el alcoxi, fenilo, fenoxi, feniltio, piridiltio, benci-
lo, sidnonilo, tienilo, furilo, piridilo, tiazolilo, iso--
tiazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazo-
10 lilo, pirazolilo, fenilo sustituido, fenoxi sustituido,
feniltio sustituido, piridiltio sustituido, bencilo subs-
tituido, tienilo sustituido, furilo sustituido, piridilo
sustituido, tiazolilo sustituido, isotiazolilo substitui-
do, pirimidinilo sustituido, triazolilo sustituido, te--
15 trazolilo sustituido, imidazolilo sustituido y pirazoli-
lo sustituido, estando sustituido cada residuo substitui-
do mediante hasta dos miembros que se selecciona del grupo
que consiste de flúor, cloro, bromo, hidroxil, amino, N-al-
quilamino, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, --
20 N,N-dialquilamino que tiene de uno a cuatro átomos de car-
bono en cada uno de los grupos alquilo, alquilo que tiene
de uno a cuatro átomos de carbono, aminometilo, alcoxi que
tiene de uno a cuatro átomos de carbono, alquiltio que tie-
ne de uno a cuatro átomos de carbono y 2-aminometoxi; y --
25 N-alquilamino que tiene de uno a cuatro átomos de carbono,

Como puede apreciarlo fácilmente una persona ex-
perta en el ramo, el átomo de alfa-carbono de la cadena se-
cundaria de cefem antibacteriana a la cual está fijado el
residuo amino o hidroxil, (Q), es un átomo de carbono asimé-
30 trico, que permite la presencia de dos isómeros ópticamen-

1 te activos, los D- y L- diastereoisómeros, así como la forma de racemato DL. De acuerdo con los descubrimientos anteriores, relacionados con la actividad de los átomos de alfa-carbono asimétricos que poseen los cefems, los compuestos de la presente invención que poseen la configuración D son más activos que aquellos de la configuración L y son los compuestos preferidos, aun cuando las formas L y DL de los compuestos presentes también se consideran bajo el alcance de la invención presente.

10 De los grupos acilo anteriormente numerados, -- aquellos en donde R₁ es fenilo, fenilo mono- y di-substituido y Q es hidrógeno, hidroxilo, amino, azido o carboxilo presentan una clase preferida de derivados.

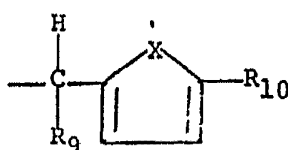
15 De los grupos protectores de nitrógeno de tetrazolilo preferidos (R₁) son aquellos que tienen las fórmulas V y VI,



25 en donde R₆ es hidrógeno, alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono o fenilo; R₇ es hidroxilo, metilo, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono o benciloxi, y R₈ es hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, metoxi, alcanoiloxi que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, fenilo o benciloxi y

30

POOR
QUALITY



...VI

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

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

Los reactivos de sulfóxido de la fórmula I se preparan tratando el precursor de 6-amino o 6-(amino N-protégido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) penam apropiado con un agente oxidante. El procedimiento consiste de hacer reaccionar el precursor apropiado en un solvente de reacción apropiado con un oxidante; es decir, una substancia que proporcione oxígeno activo, tal como peróxido de hidrógeno, ácido peracético, ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico o cualquier otro perácido orgánico o una sal del mismo; ácido metaperiódico, yodosobenceno y ozono. El oxi-

1 dante se usa en una cantidad suficiente para proporcionar
más o menos un átomo del oxígeno activo, por átomo de azu-
fre de tiazolidina. La reacción por lo general se lleva a
cabo a temperaturas de aproximadamente 10°C. a aproximada-
5 mente 30°C., y de preferencia, debido a razones de conve-
niencia, más o menos a temperatura ambiente. La temperatu-
ra de reacción sin embargo, no es crítica.

Los solventes inertes a la reacción apropiados -
cuando cada uno de R₁ y R₂ es hidrógeno son agua y solven-
10 tes orgánicos acuosos, especialmente mezclas de agua y sol-
ventes orgánicos que son miscibles en agua tales como dio-
xano, tetrahidrofurano, acetona y éter de dimetilo de die-
tilenglicol.

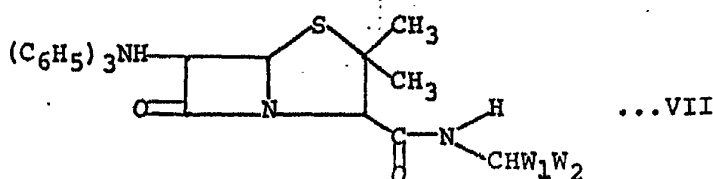
Los sulfóxidos se recuperan mediante concentra-
15 ción del solvente y precipitación del producto a partir --
del material concentrado o mediante evaporación del solven-
te y recristalización del producto.

Cuando los substituyentes en el residuo de tetra-
zolilo son otros que no sea hidrógeno, los solventes apro-
20 piados son hidrocarburos halogenados especialmente hidro-
carburos clorados, tales como cloroformo, cloruro de meti-
leno, dicloruro de etileno, cloruro de etilideno, cloroben-
ceno; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, xileno,
tolueno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter
de dimetilo de dietilenglicol; amidas del ácido alcanóico
25 tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida.

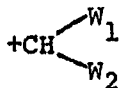
Los precursores de desoxi de los compuestos de -
la fórmula I que sirven como reactivos en el procedimiento
de conversión de esta invención, se preparan de los deriva-
30 dos de N-trifenilmetilo o N-(substituido) trifenilmetilo -

1 del ácido 6-aminopenicilánico mediante la secuencia de reac-
ción que se discutirá a continuación.

En el primer paso, el ácido 6-(trifenilmetilami-
no) penicilánico (Sheehan y otros. J. Am. Chem. soc. 81, -
5 5838 1959) se convierte en una amida de la fórmula VII:



15 en donde W_1 es fenilo, fenilo sustituido, furilo, furilo
sustituido, tienilo o tienilo sustituido y W_2 es hidróge-
no, alquilo, fenilo, fenilo sustituido, furilo, furilo --
sustituido, tienilo o tienilo sustituido. W_1 es fenilo o
fenilo sustituido y W_2 es hidrógeno, alquilo, fenilo, o -
fenilo sustituido, y este grupo puede removerse mediante
20 hidrogenólisis. Este grupo puede también removerse median-
te solvólisis en ácido trifluoacético, cuando el efecto --
combinado W_1 y W_2 es suficiente para ofrecer el grado de -
estabilidad requerido al ion de carbonio incipiente.



30 Las configuraciones particularmente preferidas -
para este grupo protector que proporciona rendimiento sa-
tisfactorio de los precursores de desoxi del compuesto de
la fórmula I son aquellos de las fórmulas V y VI anteriores.

1 La amida se prepara mediante activación del grupo
3-carboxi del grupo 3-carboxi del ácido 6-(trifenilme--
tilamino) penicilánico, v. gr., mediante la formación del
anhídrido mezclado, seguido por reacción con una propor- --
5 ción equimolar de amina de la fórmula $H_2N-CHW_1W_2$. De esta
manera, la formación del anhídrido mezclado involucra ha--
cer reaccionar una sal de carboxilato apropiada del ácido
6-trifenilmetilaminopenicilánico en un solvente orgánico --
inerte a la reacción con proporciones aproximadamente equi
10 molares de cloruro de pivaloilo o cloroformatos de alqui-
lo inferior. Las sales apropiadas son, por ejemplo, sales
de metal alcalino, tales como sales de sodio o de potasio
y sales de amina, tales como las sales de trietilamonio, --
piridinio, N-etilpiperidinio o N,N-dimetilanilinio. Los --
15 solventes apropiados son aquellos que sirven para disolver
por lo menos uno de los reactivos y el producto del anhi--
drido mezclado. Los ejemplos de dichos solventes son hidro
carburos clorados tales como cloroformo, cloruro de metile
no, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y
20 xileno y éteres, tales como éter de dietilo, tetrahidrofu-
rano y 1,2-dimetoxietano. La reacción se lleva a cabo por
lo general a temperatura dentro de la escala de aproxima-
damente $-50^{\circ}C.$, a aproximadamente $30^{\circ}C.$, y de preferencia a
temperatura de aproximadamente $0^{\circ}C.$ La reacción comúnmente
25 requiere aproximadamente una hora. El producto se aísla --
simplemente filtrando los materiales insolubles y luego --
evaporando el solvente al vacío para proporcionar el pro--
ducto crudo. El último puede usarse directamente o purifi-
carse adicionalmente mediante métodos conocidos en el ramo.
30 Sin embargo, si se desea, el producto de anhídrido mezcla-

1 do no necesita aislarse. Puede usarse in situ para reaccio
nar con la amina, simplemente poniendo en contacto los reac
tivos en un solvente inerte durante de aproximadamente 0,5
5 a aproximadamente 2,0 horas a una temperatura dentro de la
escala de aproximadamente -30°C a aproximadamente 30°C , y
de preferencia a temperatura de alrededor de 0°C . Son úti
les para la reacción presente los mismos solventes identi
ficados en lo que antecede para la formación del anhídrido
mezclado.

10 En aquellos casos en donde aquella reacción se -
lleve a cabo en un solvente inmisible en agua, el produc
to por lo general se aísla lavando la mezcla de reacción -
con agua y concentrando luego el solvente orgánico hasta -
sequedad al vacío para proporcionar el producto crudo. El
15 último producto puede usarse inmediatamente para el paso 2
o si se desea, puede purificarse adicionalmente mediante -
métodos bien conocidos. Algunas veces es conveniente sim--
plemente lavar con agua la mezcla de reacción y luego usar
la solución de amida producida de esta manera directamente
20 en el paso 2. En casos en donde la reacción se lleva a ca
bo en un solvente miscible en agua, el producto por lo ge
neral se aísla removiendo primero el solvente miscible en
agua, mediante evaporación al vacío, emplazándolo por un -
solvente inmisible en agua y luego continuando tal y como
25 se describe en lo que antecede.

30 Como será evidente para aquellas personas exper
tas en el ramo, pueden introducirse otros valores de R_1 --
que, de acuerdo con los criterios dados a conocer en la --
presente, no son grupos protectores de nitrógeno de tetra
zolilo en el grupo de carbamoilo del ácido 6-trifenilmetil

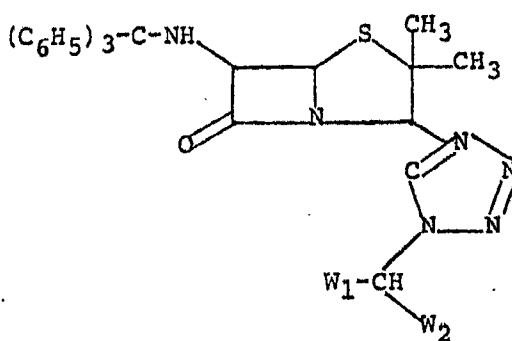
1 aminopenicilánico, de manera semejante. Esto incluye tales
valores como alcanoiloximetilo, 1-alcanoiloxietilo y ftali-
dilo.

5 En el Paso 2, el producto del Paso 1, o un pro-
ducto de transformación sencillo del mismo en donde cuales-
quiera de los grupos hidroxifenólicos se protege mediante
conversión en grupos formiloxi, alcanoiloxi o alcoximetri-
lo, se convierte en un cloruro de imidoílo, haciendo reac-
10 cionar la amida en un solvente orgánico inerte a la reac-
ción con fosgeno y una amina terciaria. Se usará por lo ge-
neral más o menos un equivalente molar de fosgeno, pero al-
gunas veces se emplean cantidades hasta de aproximadamente
dos o tres equivalentes molares. La amina terciaria de pre-
15 ferencia está presente en una cantidad igual a o mayor que
la cantidad de fosgeno. La reacción se lleva a cabo a una
temperatura dentro de la escala de aproximadamente -20°C .,
a aproximadamente 30°C ., y de preferencia a temperatura de
aproximadamente 25°C ., y por lo general requiere unas cuan-
20 tas horas para completarse. Pueden usarse en este procedi-
miento una variedad de aminas terciarias por ejemplo dime-
tilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfo-
lina y piridina y semejantes. Los solventes típicos que --
pueden usarse son los hidrocarburos clorados tales como --
cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano y los --
25 éteres tales como tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano. Si
se desea, el cloruro de imidoílo puede aislarse mediante -
evaporación de la mezcla de reacción filtrada, pero en mu-
chos casos es conveniente usar el cloruro de imino in situ.

30 Funcionan en la reacción formadora de cloruro de
imidoílo varios otros reactivos por ejemplo cloruro de --

1 tionilo o un haluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo. Además, si se desea, puede usarse el bromuro de imidoílo correspondiente.

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



...VIII

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

1 como azida de potasio o de sodio, azida de tributilamonio,
azida de N,N-dimetilanilinio, azida de N-metilmorfolinio y
azida de piridinio; azida de tetrametilguanidinio. Los sol-
5 ventes apropiados en casos en donde la fuente de ion de azi-
da es una acida de trialquilsililo o una azida de amonio --
trisubstituida, son los solventes de hidrocarburo clorados,
tales como cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroeta-
no. Pueden también usarse solventes apróticos dipolares ta-
les como N-metilpirrolidona. En reacciones en donde una sal
10 de metal del ácido hidrazóico constituye la fuente de ion
de azida, estos solventes apróticos dipolares se convierten
en el tipo de solvente de la elección. El aislamiento del -
producto se logra usando métodos normales. Cuando un hidro-
carburo clorado de baja temperatura de ebullición es el sol-
15 vente, la solución de reacción se lava con álcali diluido y
luego el solvente orgánico se evapora. Cuando un solvente -
aprótico dipolar es el solvente, la mezcla de reacción por
lo general se diluye primero con un gran exceso de álcali -
diluido y luego, después del ajuste apropiado del valor del
20 pH, el producto se aísla mediante extracción por solvente.

Quando se desea un grupo trifenilmetilo substitui-
do (fórmula III) como el grupo protector de amino, se prepa-
ra rápidamente el ácido 6-(trifenilmetilamino substituido)
penicilánico apropiado mediante alquilación del ácido 6-ami-
25 nopenicilánico con el cloruro de trifenilmetilo substituido
apropiado (o bromuro).

El procedimiento consiste de hacer reaccionar el
ácido 6-aminopenicilánico en cloroformo, en una solución de
cloruro de metilano con RCl o RBr apropiado y una cantidad
30 equivalente de un aceptor de ácido. La reacción se lleva a

1 cabo inicialmente a temperatura de aproximadamente 0° a 5°C,
durante de 0,5 a 2,0 horas, y luego a temperatura ambiente
hasta durante 72 horas. El producto, si se desea, se aísla
mediante procedimientos normales (v. gr., evaporación de un
5 solvente).

Cuando se desean como grupos protectores de amino
en 2,2,2-tricloro (o tribromo) etoxicarbonilo, tal como ben-
ciloxicarbonilo, los ácidos aminopenicilánicos 6-substitui-
dos apropiados, se preparan haciendo reaccionar el ácido --
10 6-aminopenicilánico con 2,2,2-tricloro (o tribromo) etilclo-
roformiato o benciloxicloroformiato en un solvente inerte a
la reacción tal como dioxano a temperatura de aproximadamen-
te -20°C a +25°C, en una reacción Schotten Baumann.

15 Los derivados de N-trifenilmetilo obtenidos de es-
ta manera, se convierten en compuestos de desoxi de la fór-
mula I (R=H), mediante tratamiento del derivado de trifenil-
metilo con ácido. Pueden usarse una amplia variedad de reac-
tivos acídicos tales como ácido metansulfónico, ácido ben-
censulfónico o ácido p-toluensulfónico; un ácido hidroháli-
co anhidro; tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hi-
20 drógeno; un ácido alcanóico tal como ácido acético, propió-
nico, cloroacético o trifluoacético, y semejantes.

La reacción por lo general se lleva a cabo disol-
viendo el material de partida en un solvente apropiado y --
25 añadiendo aproximadamente dos equivalentes molares del reac-
tivo de ácido a temperatura ambiente o más o menos a tempe-
ratura ambiente. La reacción se completa dentro de un perío-
do de aproximadamente 1 hora y el producto está presente en
el medio de reacción en la forma de una sal de adición de --
30 ácido que corresponde al reactivo de ácido usado. Puede se-

1 leccionarse un solvente que disuelva el penam de partida y
los ejemplos de solventes que se usan son: éteres, tal como
éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxie-
5 tano; hidrocarburos clorados tales como cloroformo, cloruro
de metileno y 1,2-dicloroetano; cetonas alifáticas inferio-
res tales como acetona, cetona de metiletilo y cetona de me-
tilisobutilo; ésteres tales como acetato de etilo y acetato
de butilo; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano y -
benceno; alcoholes inferiores tales como metanol, etanol y
10 butanol.

Aun cuando es común usar aproximadamente dos equi-
valentes molares del ácido en este procedimiento, solamente
es necesario un equivalente molar cuando la reacción se lle-
va a cabo en presencia de un equivalente molar de agua, - -
15 cuando el ácido se introduce como un monohidrato.

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

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

25 El grupo protector de benciloxicarbonilo se remue-
ve mediante tratamiento del compuesto protegido de esta ma-
nera con una mezcla de ácido trifluoacético/anisol (4:1 en
volumen/volumen) y ácido trifluometilsulfónico. Es ventajo-
so que este procedimiento se lleva a cabo a temperaturas de
30 baño de hielo, (aproximadamente 0° C) durante un período de

1 tiempo limitado, usualmente de cuatro a seis minutos.

Si se usan temperaturas más elevadas, v.gr., de -
25° a 40° C., o si se usan períodos de tiempo de reacción -
más prolongados, tales como de una a tres horas, es posible
5 la remoción simultánea del grupo protector de nitrógeno de
tetrazol. Desde luego, esto puede ser deseable, en ciertos
casos, tales como cuando un compuesto de la fórmula II lle-
va el benciloxycarbonilo como el grupo protector de amino y
un grupo protector de nitrógeno de tetracolibcefem de la --
10 fórmula V ó VI.

Los compuestos precursores de la fórmula I en don
de R es un residuo de acilo orgánico, se preparan mediante
acilación de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) penam --
apropiado con un derivado activo de un ácido carboxílico --
15 tal como un cloruro de ácido, un anhídrido mezclado, un és-
ter activado (v.gr., p-nitrofenilo) e intermedio reactivo -
formado mediante el ácido y la dicitclohexilcarbodiimida o -
el enlace de péptido de éter que forma el reactivo. Un pro-
ducto de acilación típico, consiste de hacer reaccionar el
20 compuesto en un solvente inerte a la reacción, v.gr., cloru
ro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetato de --
etilo, acetato de butilo, acetona, cetona de metiletilo o -
N,N-dimetilformamida, con una cantidad equimolar de cloruro
de ácido apropiado y de preferencia cloruro de fenaloetilo
25 o cloruro de fenoxiacetilo, a una temperatura de aproximada
mente -40° C., a aproximadamente 30° C., y de preferencia a
temperatura de aproximadamente -10° C., a aproximadamente -
10° C. El producto se aísla mediante métodos normales, por
ejemplo mediante evaporación de la mezcla de reacción al va
30 cío y tratamiento del residuo con un solvente inmiscible en

1 agua y agua. El producto acilado si es insoluble se filtra; por lo demás, el pH de la fase acuosa se ajusta hasta un valor apropiado y la fase que contiene el producto se separa y se evapora.

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

Los métodos descritos en lo que antecede, para re-
mover los grupos protectores de amino de los 6-(amino prote-
gido) 2,2-dimetil-3-(5-tetrazolilpenams), los precursores -
10 de los compuestos de la fórmula I, se aplican también para la remoción de dichos grupos de los compuestos de la fórmu-
la II.

El grupo protector de nitrógeno de tetrazolilce--
fem de los compuestos de la fórmula II se remueve de manera
15 de la manera descrita en lo que antecede y consiste de po--
ner en contacto los compuestos con ácido trifluoacético/ani
sol a temperatura de 30° a 50° C., durante varias horas.

Alternativamente, cuando el R₁ o R₂ es alcanoiloxi
metilo, 1-alcanoiloxietilo, ftalidilo o metoximetilo, estos
20 grupos pueden introducirse en los compuestos de la fórmula
II o los compuestos de desoxi precursores de la fórmula I -
(R₁, R₂ = H) mediante alquilación del residuo de tetrazoli-
lo con un agente de alquilación apropiado; un haluro de al-
canoiloxi metilo o un haluro de 1-alcanoiloxietilo (Ulich y
25 otros. J. Am. Chem. Soc. 43, 660, 1921 y Furanto y otros, -
Acta. Che. Scand. 20, 1273, 1966) haluro de ftalidilo o -
éter de clorometilmetilo.

Los tetrazoles substituidos con ftalidilo, alca--
noiloximetilo y 1-(alcanoiloxi) etilo de los productos fina
30 les son preformas de droga de los productos finales, y aun

1 cuando son inactivos o de actividad relativamente baja con-
tra los microorganismos per se se metabolizan en tetrazol -
libre ($R_1 = H$) cuando se inyectan parenteralmente a un ani-
mal, incluyendo los seres humanos. El régimen de la conver-
5 sión metabólica de los compuestos en el tetrazol libre ocu-
rre a un régimen tal como para proporcionar concentración -
efectiva y prolongada del tetrazol libre en el cuerpo del -
animal. De hecho dichos compuestos actúan como fuentes de -
depósito para el agente antibacteriano de tetrazol libre.

10 Los tetrazolil cefems que se describen en la pre-
sente en donde el substituyente en el residuo de tetrazoli-
lo es R_2 exhiben una actividad in vitro contra una variedad
de microorganismos incluyendo bacterias gram positivas y --
gram negativas. Su actividad útil puede demostrarse rápida-
15 mente mediante pruebas in vitro contra varios organismos en
un medio de infusión de cerebro y corazón mediante la técni-
ca de dilución en serie doble. La actividad in vitro de los
compuestos descritos en la presente los hace útiles para --
aplicación tópica en la forma de ungüentos, cremas y seme--
20 jantes, o para objetos de esterilización, v.gr., utensilios
en las habitaciones de los enfermos.

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

Evidentemente, el médico determinará finalmente -
la dosificación que será más apropiada para una persona in-
dividual específica, y variará con la edad, el peso y la --
respuesta del paciente específico así como la naturaleza y
30 grado de los síntomas, la naturaleza de la infección bacte-

1 riana que se está tratando y las características farmacodi-
námicas del agente específico que vaya a administrarse. Fre-
cuentemente se encontrará que cuando la composición se admi-
nistra oralmente, se requerirá cantidades más grandes del -
5 ingrediente activo para producir el mismo nivel que se pro-
duce mediante una cantidad más pequeña administrada parente-
ralmente.

Teniendo en cuenta todos los factores anteriormen-
te citados se considera que una dosis oral diaria efectiva
10 de los compuestos de la presente invención en los seres hu-
manos de aproximadamente 50 a 1.000 miligramos por kilogra-
mo por día, con una escala preferida de aproximadamente 250
a 750 miligramos por kilogramo por día, en dosis individua-
les o divididas y una dosis parenteral de 25 a 500 miligra-
15 mos por kilogramo por día, con una escala preferida de apro-
ximadamente 125 a 400 miligramos por kilogramo por día ali-
viará eficazmente los síntomas de la infección. Estos valo-
res son ilustrativos y desde luego pueden haber casos indi-
viduales en donde se garanticen escalas de dosis más eleva-
20 das o más bajas.

Los tetrazolilcefems de la fórmula II en donde el
substituyente en el residuo de tetrazolilo es R_2 son notable-
mente eficaces para tratar un número de infecciones ocasio-
nadas mediante bacterias gram negativas y gram positivas --
25 susceptibles en aves de corral y animales incluyendo los se-
res humanos. Para dicho objeto, los materiales puros o mez-
clas de los mismos con otros antibióticos pueden desde lue-
go emplearse. Se pueden administrar solos o en combinación
con un portador farmacéutico sobre la base de la vía de ad-
30 ministración seleccionada la práctica farmacéutica normal.

1 Por ejemplo, pueden administrarse oralmente en la forma de
pastillas que contienen excipientes tales como almidón, lac-
tosa, ciertos tipos de arcilla, etc., o en cápsulas solos o
mezclados con excipientes iguales o equivalentes. Pueden --
5 también administrarse oralmente en la forma de elixires o -
suspensiones orales o pueden contener agentes de sabor o co-
lorantes o inyectarse parenteralmente, es decir, intramuscu-
lar o subcutáneamente. Para la administración parenteral pue-
den usarse mejor en la forma de una solución acuosa estéril
10 que puede ser acuosa tal como el agua, salina isotónica, --
dextrosa isotónica, solución de Ringer o no acuosa tal como
aceites grasos de origen vegetal (semilla de algodón, acei-
te de cacahuete, maíz, ajonjolí) y otros vehículos no acuo-
sos que no interferirán con la eficiencia terapéutica de la
15 preparación y que no son tóxicos en el volumen o proporción
usada (glicerol, propilenglicol, sorbitol). Además, las com-
posiciones apropiadas para la preparación extemporánea de -
las soluciones antes de la administración puede elaborarse
ventajosamente. Estas composiciones pueden incluir diluyen-
20 tes líquidos, por ejemplo propilenglicol, carbonato de die-
tilo, glicerol, sorbitol, etc.; agentes amortiguadores así
como anestésicos locales y sales inorgánicas para proporcio-
nar las propiedades farmacológicas deseables.

25 Los ejemplos ilustrativos del procedimiento de es-
ta invención y las preparaciones representativas para elabo-
rar los materiales de partida necesarios se proporcionan a
continuación.

Ejemplo 1

30 7-(2-fenilacetamido-3-Metil-4-(2-Fivaloiloiloximetiltetrazol

1 -5-il)- Δ^3 -cefem

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

5 A una solución de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dime--
til-3-(2-(pivaloiloxi-metil)/tetrazol-5-il) penam (472 mili-
gramos, 1.0 milimol) en cloruro de metileno (15 mililitros)
se añade ácido m-cloroperbenzóico (203 miligramos, 1.0 mili-
10 mol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante cua-
renta minutos. La mezcla de reacción se traslada a un embu-
do de separación y se lava dos veces con bicarbonato de so-
dio acuoso diluido, una vez con agua destilada y una vez --
con salmuera saturada. Se seca luego sobre sulfato de magne-
sio anhidro y el solvente se remueve bajo presión reducida.
15 El residuo espumoso blanco se absorbe en cloruro de metile-
no (25 mililitros) en un matraz de fondo redondo y la solu-
ción se hierve en un baño de vapor. A medida que se evapo-
ra por ebullición el cloruro de metileno se reemplaza me- -
diante hexano a fin de mantener un volumen constante. Esto.
20 se continúa hasta que la solución se hace turbia. Se enfría
luego, se agita y las paredes del matraz se raspan para in-
ducir la cristalización. El material precipitado se granula
mediante 1,5 horas y luego se recupera mediante filtración,
se lava con hexano y se seca al aire. Rendimiento = 233 mi-
25 ligramos (47,8 por ciento), como cristales blancos; tempera-
tura de fusión de 139,5° a 140,5°C.

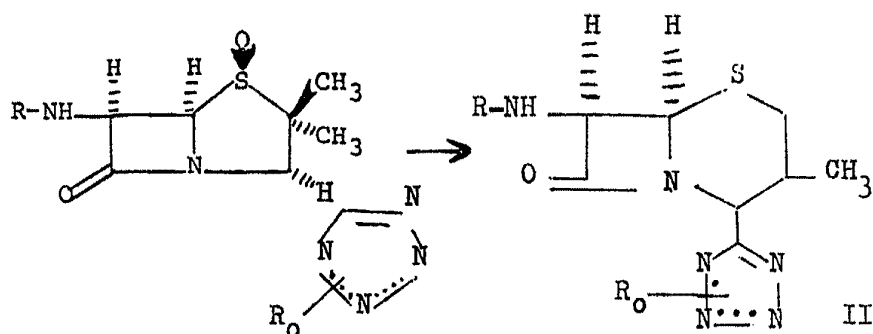
Ejemplo 2

30 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1, pero - -
usando los 6-(amino-N-protégido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazo--

1 lil) penams apropiado de la Fórmula I para producir los Δ^3
 -cefems correspondientes de la fórmula II. (Las líneas pun-
 teadas representan no saturación, solamente una de las cua-
 5 les puede estar presente).

5

10



20

25

30

R	R ₀	R	R ₀
fenil-acetamido	1-(pivaloil-oximetilo)	fenil-acetamido	1-(p-metoxi-bencilo)
trifenil-metilo	1-(p-metoxi-bencilo)	fenil-acetamido	1-(p-bencil-oxibencilo)
trifenil-metilo	1-(o-metoxi-bencilo)	fenil-acetamido	1-(acetoxi-metilo)
trifenil-metilo	1-(m-metoxi-bencilo)		
		fenil-acetamido	2-(n-butil-oximetilo)
		fenil-acetamido	1-(p-hidroxi-bencilo)
trifenil-metilo	1-(p-acetoxi-bencilo)	fenoxi-acetamido	1-(p-metoxi-bencilo)
trifenil-metilo	1-(p-butil-oxibencilo)	fenoxi-acetamido	1-(pivaloil-oximetilo)
trifenil-metilo	1-(o-acetoxi-bencilo)	fenoxi-acetamido	2-(pivaloil-oximetilo)
trifenil-metilo	1-(p-bencil-oxibencilo)		
		fenoxi-acetamido	1-(2-furil-metilo)

	R	R ₀	R	R ₀
1	trifenil- metilo	1-(furfurilo)	fenoxi- acetamido	1-(p-hidroxi- bencilo)
	trifenil- metilo	1-(3-furil- metilo)	fenoxi- acetamido	2-(acetoxi- metilo)
5	trifenil- metilo	1-(p-hidroxi- bencilo)	fenoxi- acetamido	1-(p-bencil- oxibencilo)
	trifenil- metilo	1-(o-hidroxi- bencilo)	fenoxi- acetamido	1-(p-acetoxi- bencilo)
	trifenil- metilo	H	fenoxi- acetamido	H

10

Ejemplo 3

7-amino-3-metil-4-(1- \overline{p} -metoxibencil)tetrazol-5-il)- Δ^3 -ce-
fem

15

A.- Sulfóxido de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- \overline{p} -meto-
xibencil)tetrazol-5-il) penam.

20

Se hace burbujear ozono en una suspensión espesa
de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- \overline{p} -metoxibencil)tetrazol-5-il)
penam (1,80 gramos, 0,005 moles) en cloruro de metileno --
(100 mililitros) a temperatura de 5° C. durante tres horas.
La liofilización de la mezcla de reacción proporciona el --
sulfóxido.

Ejemplo 4

7-(2-fenilacetamido)-3-metil-4-(5-tetrazolil)- Δ^3 -cefem

25

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

30

Una solución de 5,3 gramos, 0,0148 moles) de áci-
do acético de 6-(2-fenilacetamido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazo-
lil) penam (15 mililitros) y peróxido de hidrógeno al 30 --
por ciento (3 mililitros) se agita a temperatura ambiente --

1 durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluye hasta -
200 mililitros con agua para proporcionar una solución tur-
bia que se filtra a través de tierra de diatomeas. La solu-
ción acuosa cristalina obtenida de esta manera se seca por
5 congelación para suministrar un sólido amorfo que se extrae
con diclorometano. La materia insoluble se filtra. La solu-
ción de diclorometano se evapora bajo presión reducida; el
residuo se forma en una suspensión espesa con éter de dieti-
lo, se filtra y el material filtrado se evapora para propor-
10 cionar el compuesto del encabezado: Rendimiento = 1,6 gra-
mos (29 por ciento) ν (KBr) 1784, 1675 cm^{-1} ; τ (D₂O NaHCO₃), 7,35 ppm (s, 5H), 6,00 (d, 1H), 5,5 a 5,3 (m,
2H), 3,65 (s, 2H), 1,60 (s, 3H), 0,80 (s, 3H).

15 B.- El producto del procedimiento A anterior se -
convierte en el compuesto Δ^3 -cefem del encabezado, median-
te el procedimiento del Ejemplo 1.

PREPARACION A

20 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- Δ^4 -metoxi
bencil/tetrazol-5-il) penam.

(A). 5-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N- Δ^4 -metoxi
xibencil/carbamoil) penam.

25 A una suspensión espesa agitada de 86,4 gramos --
(0,8 moles) de ácido 6-aminopenicilánico en 600 mililitros
de cloroformo anhidro se añaden 11,2 mililitros (0,4 moles)
de trietilamina, y la mezcla se agita a temperatura ambien-
te hasta que se obtiene una solución cristalina (aproximada-
mente 15 minutos). A esta solución se añaden luego, en por-
ciones a través de un período de aproximadamente 25 minu-
30 tos, 134,9 gramos (0,44 moles) de cloruro de trifenilmetilo

1 90 por ciento puro, a temperatura ambiente. La agitación se
continúa durante 64 horas adicionales y luego se añaden 5,6
mililitros de trietilamina. La solución se enfría a tempera-
5 helada de 38 mililitros (0,4 moles) de cloroformiato de eti-
lo en 80 mililitros de cloroformo durante 30 minutos con la
temperatura de reacción siendo mantenida entre 4° y 9° C. -
Después de 15 minutos adicionales de agitación, se inyectan
en el medio de reacción 52,4 mililitros (0,4 moles) de 4-me-
10 toxibencilamina, debajo de la superficie del solvente, a --
temperatura de 4° a 9° C. y a través de un período de 30 mi-
nutos. La agitación se continúa durante 30 minutos adiciona-
les a temperatura de 3° a 6° C. durante 20 minutos, mien- -
tras el medio de reacción se calienta a temperatura de 20°C.
15 La mezcla de reacción luego se lava con agua, seguida de --
salmuera. Finalmente, se seca usando sulfato de magnesio pa-
ra proporcionar una solución de cloroformo de 6-(trifenilme-
tilamino)-2,2-dimetil-3-(N/4-metilbencil/7-carbamoil)penam.
(B) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxi-
20 bencil/7-tetrazol-5-il)penam.
A una solución de cloroformo que contiene 69,4 --
gramos (0,120 moles) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-
-3-(N-/4-metoxibencil/7-carbamoil)penam, y que tiene un volu-
men de 133,3 mililitros, preparada mediante el método que -
25 se describe en (A) anterior, se añade una cantidad adicio--
nal de 132,7 mililitros de cloroformo, seguida por 29,1 mi-
lilitros (0,360 moles) de piridina. Esta solución se enfría
a temperatura de 10° C. y luego se añaden con agitación du-
rante 15 minutos, 26,22 gramos (0,126 moles) de pentacloru-
30 ro de fósforo. La agitación se continúa a temperatura de --

1 aproximadamente 10° C. durante 10 minutos y luego a tempera-
tura ambiente durante 1,5 horas adicionales, proporcionando
una solución de cloruro de imino. A una alícuota de una sex-
ta parte de esta solución de cloruro de imino, se añaden --
5 4,85 mililitros (0,060 moles) de piridina, seguido por 2,42
mililitros (0,060 moles) de metanol a temperatura de aproxi-
madamente 25° C., con agitación. Después de 15 minutos adi-
cionales de agitación, se añaden 2,03 gramos (0,038 moles)
de cloruro de amonio, seguido por 2,59 gramos (0,039 moles)
10 de azida de sodio 95 por ciento pura. La mezcla de reacción
luego se agita a temperatura ambiente durante 4 horas adi-
cionales. En este punto se añaden 400 mililitros de agua y
200 mililitros de cloroformo y luego las capas se separan.
La fase orgánica se lava con agua y se seca usando sulfato
15 de magnesio, y luego se concentra hasta un volumen pequeño
al vacío. Esta solución de cloroformo final se añade por go-
tas con agitación a un volumen grande de éter de diisopropi-
lo y, después de 30 minutos, el material precipitado que se
ha formado se filtra. Esto proporciona 6,1 gramos de 6-(tri-
20 fenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-(4-metoxibencil)tetrazol-
-5-il)penam. El espectro infrarrojo del producto (disco de
KBr) muestra una banda de absorción a 1.790 centímetros⁻¹ -
(Beta-lactama); y el espectro de resonancia magnética nu-
clear (enCDCl₃) muestra absorciones de banda a 7,25 ppm --
25 (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5,40 ppm (singulete am-
plio, hidrógenos de bencilo), 5,05 ppm (singulete, hidróge-
no de C-3), de 4,50 a 4,30 ppm (multiplete, hidrógenos de -
C-5 y C-6), 3,70 ppm (singulete, hidrógenos de metoxi), de
3,50 a 3,10 ppm (cresta amplia, NH), 1,50 ppm (singulete, -
30 hidrógenos de metilo de C-2) y 0,75 ppm (singulete, hidróge

1 nos de metilo de C-2).

PREPARACION B

5 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- β -bencilo-
loxibencil/tetrazol-5-il) penam

6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-bencilo
xibencil/carbamoilpenam. A una solución agitada de 20,0 gra
mos de ácido 6-trifenilmetilamino-penicilánico (Sheehan y -
Henery-Logan, Journal of the American Chemical Society. 81,
10 5836, [1959]) en 140 mililitros de acetona, a temperatura -
de 0° a 5° C., se añaden 6,08 mililitros de trietilamina se
guido por 5,78 mililitros de cloroformiato de isobutilo. --
Después de 10 minutos adicionales, la mezcla se filtra di--
rectamente en una solución agitada de 9,28 gramos de 4-ben-
15 cilo-xibencilamina en 1,000 mililitros de agua y 300 milili-
tros de acetona, a temperatura ambiente. La mezcla obtenida
de esta manera se agita durante 4 minutos y luego se agre--
gan 500 mililitros de agua adicionales. La agitación se con-
tinúa durante 7 minutos adicionales y luego la mezcla de --
20 reacción se extrae con éter. El éter se seca usando sulfato
de magnesio anhidro y luego se evapora hasta sequedad al va-
cío. El producto crudo obtenido de esta manera se redisuel-
ve en 200 mililitros de éter y luego se añade por gotas, a
través de un período de 10 minutos, a 2,500 mililitros de -
25 hexano. El producto sólido que se precipita se filtra, pro-
porcionando 21,5 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dime-
til-3-(N- β -benciloxibencil/carbamoil) penam.

30 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(cloro- β -N-(4
-benciloxibencil)imino/metil)penam -- A una solución agita-
da de 2,0 gramos de la amida anteriormente descrita en 10 -

1 mililitros de cloroformo seco a temperatura de 0° a 5°C. se
añaden 0,99 mililitros de piridina, seguido por 5,42 milili-
tros de una solución de fosgeno en cloroformo de 2,26 M. La
mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente du-
5 rante la noche. En este punto, se evapora hasta sequedad al
vacío, rindiendo una goma viscosa, que se extrae con 100 mi-
lilitros de éter. El éter se filtra y la evaporación del ma-
terial filtrado proporciona el cloruro de imino como una es-
puma de color amarillo.

10 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- β -benci-
loxibencil/tetrazol-5-il)penam -- El cloruro de imino ante-
riormente descrito se redisuelve en 8 mililitros de N, N-di-
metilformamida seca. A esta solución se añaden 249 miligra-
mos de azida de potasio y la solución turbia se agita a tem-
15 peratura ambiente durante 2,25 horas. El solvente se evapo-
ra a temperatura ambiente al alto vacío, dejando una goma -
de color pardo. La fase de este residuo divídese entre 60 -
mililitros de agua y 150 mililitros de éter. La fase de - -
éter se separa, se lava con salmuera saturada, se seca usan-
20 do sulfato de sodio anhidro y finalmente se evapora hasta -
sequedad al vacío. El residuo está constituido de 980 mili-
gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1- β -benci-
loxibencil/tetrazol-5-il)penam. Su espectro de resonancia -
magnética nuclear (en CDCl₃) muestra bandas de absorción a
25 7,30 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos), 5,45 ppm - -
(Cuartete, hidrógenos de bencilo), 5,05 ppm (singulete, hi-
drógeno de C-3), 5,500 ppm (singulete, hidrógenos de benci-
lo), 4,40 ppm (multiplete, hidrógenos de C-5 y C-6), 1,40 -
ppm (singulete, hidrógeno de C-2) y 0,70 ppm (singulete, hi-
30 drógeno de C-2).

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

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

5 A una suspensión espesa agitada de 216 gramos (1
mol) de ácido 6-aminopenicilánico en 1.500 mililitros de --
cloroformo, se añaden a temperatura de 25° a 30°C, 278 mili-
litros (2 moles) de trietilamina. A la solución obtenida de
esta manera se añaden en porciones durante un período de 25
10 minutos, 306 gramos (1,1 mol) de cloruro de trifenilmetilo
a temperatura de 25° a 30°C. La agitación se continúa luego
durante 44 horas a temperatura ambiente.

 Una porción de 522 mililitros (0,25 moles) de la
solución del ácido 6-(trifenilmetilamino)-penicilánico ante-
15 riormente citado se enfría a temperatura de 4°C y luego se
añaden 3,5 mililitros de trietilamina. Con agitación vigorosa
se añaden luego 23,75 mililitros de cloroformiato de etil-
lo a temperatura de 5° a 10°C. La agitación se continúa du-
rante 30 minutos adicionales a temperatura de aproximadamen-
20 te 6°C. al final de la adición y luego se inyectan en el me-
dio de reacción 8,43 mililitros de furfurilamina por debajo
de la superficie del solvente. A intervalos de 10 minutos --
se inyectan luego hacia el medio de reacción porciones adi-
cionales de furfurilamina (5,90 mililitros, 4,22 mililitros
25 y 3,54 mililitros) de una manera semejante. El volumen to-
tal de la furfurilamina que se añaden es 22,09 mililitros --
(0,25 moles) y la temperatura se mantiene a aproximadamente
6°C. a través de la adición de la amina. Cuando se completa
la adición de la amina, el baño de enfriamiento se quita y
30 el medio de reacción se agita a temperatura de aproximada--

1 mente 25°C. durante 45 minutos. Se lava luego sucesivamente
con tres porciones de agua y una porción de salmuera. Final-
mente se seca, usando sulfato de magnesio anhidro. Esto pro-
porciona 610 mililitros de una solución de cloroformo de --
5 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-furfurilcarbamoil)
penam. El espectro de resonancia magnética nuclear de esta
solución mostró absorciones a 7,3 ppm (17H, m), 6,2 ppm (1H,
m), 4,35 ppm (3H, m), 4,05 ppm (2H, s), 1,6 ppm (3H, s) y -
1,35 (3H, s).

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

A una solución agitada de 3,05 gramos (5,7 milimo-
les) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-furfurilcar-
bamoil)penam en 8 mililitros de cloroformo a temperatura de
15 0°C., se añaden 1,35 mililitros (17 milimoles) de piridina
seguido por 2,64 mililitros de una solución de fosgeno en -
cloroformo de 4,33 M. La agitación se continuó luego duran-
te una hora a temperatura de 25°C. El cloroformo y el exce-
so de fósgeno y piridina se remueven luego mediante evapora-
ción al vacío y el residuo se redisuelve en 5 mililitros de
20 cloroformo. La solución se enfrió a temperatura de 0°C. y -
luego se añaden 2,25 gramos (14,4 milimoles) de azida de te-
trametilguandinio en varias porciones pequeñas. La agita- -
ción se continúa durante 15 minutos a temperatura ambiente
25 y luego se añaden 20 mililitros de cloroformo seguido por -
30 mililitros de agua y el pH se ajusta hasta un valor de -
65. La capa de cloroformo se separa, se lava con agua, se--
guida por salmuera y luego se seca (MgSO₄). La remoción del
solvente mediante evaporación al vacío deja 3,37 gramos de
30 una espuma de color rojo oscuro. La espuma se redisuelve -

1 en un volumen pequeño de cloroformo y se absorbe en la co-
luna del gel de sílice cromatográfico. La elución de la co-
luna con cloroformo seguida por evaporación de las fraccio-
nes apropiadas al vacío, proporciona 6-(trifenilmetilamino)
5 -2,2-dimetil-3-(1-furfuriltetrazol-5-il)penam. El espectro
de resonancia magnética nuclear del producto (CDCl₃) mues-
tra absorciones a 7,40 ppm (m, 16H), 6,40 ppm (m, 2H), 55,0
ppm (s, 2H), 5,20 ppm (s, 1H), 4,90 ppm (m, 2H), 1,60 ppm -
(s, 3H), y 0,80 ppm (s, 3H).

10

PREPARACION D

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

15 Se prepara el compuesto del encabezado de acuerdo
con el procedimiento de preparación C, pero usando 5-metil-
furfurilamina en vez de furfurilamina. El espectro de reso-
nancia magnética nuclear (CDCl₃) del producto muestra absor-
ciones a 7,36 ppm (m, 15H), 6,33 ppm (m, 1H), 5,93 ppm (m,
1H), 5,50 ppm (s, 2H), 5,20 ppm (s, 1H), 4,50 ppm (m, 2H),
20 3,23 ppm (d, 1H), 2,26 ppm (s, 3H), 1,63 ppm (s, 3H) y 0,90
ppm (m, 3H),

PREPARACION E

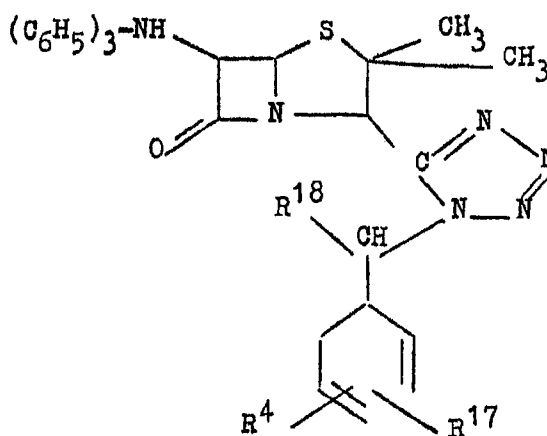
25 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-2,4-dimetoxibencil-
-tetrazol-5-il)penam

30 Se prepara el compuesto del encabezado en un ren-
dimiento total del 46 por ciento a partir del ácido 6-(trife-
nilmetilamino)penicilánico reemplazando la furfurilamina de
la Preparación C por 2,4-dimetoxibencilamina. El producto -
crudo se purifica mediante recristalización de una mezcla -

de cloruro de metileno y metanol. El espectro de resonancia magnética nuclear del producto (CDCl_3) muestra absorciones a 7,40 ppm (m, 16H), 6,45 ppm (m, 2H), 5,40 ppm (s, 2H), 4,50 ppm (m, 2H), 3,75 ppm (s, 3H), 3,70 ppm (s, 3H), 1,55 ppm (s, 3H) y 0,90 (s, 3H).

PREPARACION F

Se repite el procedimiento de la preparación F, con la excepción de la furfurilamina se reemplaza por una cantidad equimolar de la amina apropiada para producir los siguientes congéneres:



R^4	R^{17}	R^{18}
4- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	H	H
2-Cl	4- CH_3O	H
3- CH_3	4- CH_3O	H
3- C_6H_5	4- CH_3O	H
4- CH_3O	H	CH_3
H	H	C_6H_5
3-Br	H	C_6H_5
4-F	H	C_6H_5
H	H	H

	R ⁴	R ¹⁷	R ¹⁸
1	4-C ₆ H ₅	H	H
	H	H	CH ₃
5	4-CH ₃	H	C ₆ H ₅

PREPARACION G

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

(A) 6-(Trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidro-
xibencil)penam

A una suspensión espesa agitada de 43,2 gramos -- (0,20 moles) del ácido 6-aminopenicilánico en 300 mililitros de cloroformo se añaden 55,6 mililitros (0,40 moles) de trietilamina seguido por 61,2 gramos (0,22 moles) de cloruro de trifenilmetilo a temperatura ambiente. La agitación se continúa luego durante 48 horas adicionales a temperatura ambiente.

Una porción de 120 mililitros (que contiene 0,060 moles de 6-trifenilmetilaminopenicilánato) de trietilamino de la solución de cloroformo anteriormente citada se retira luego. Se diluye con 40 mililitros adicionales de cloroformo y luego se añaden 1,67 mililitros (0,012 moles) de trietilamina. La mezcla se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo y luego se añaden a la vez con agitación 6,48 mililitros de cloroformiato de etilo. La agitación se continúa durante 30 minutos con enfriamiento con baño de hielo y luego se añaden 7,5 gramos (0,060 moles) de 4-hidroxibencilamina. La agitación se continúa durante 10 minutos con enfriamiento con baño de hielo y luego durante una hora adicional sin enfriamiento. En este punto,

1 la solución de cloroformo se lava con agua seguida por sal-
muera y luego se seca usando sulfato de sodio anhidro. La -
remoción del solvente mediante evaporación al vacío propor-
ciona la amida cruda. La amida cruda se redisuelve en 50 mi-
5 lilitros de cloroformo y se absorbe en una columna de gel -
de sílice de calidad cromatográfica. La columna se eluye --
con cloroformo tomando fracciones de 400 mililitros. Las --
fracciones 9 a 15 se combinan y se concentran hasta formar -
un aceite que se solidifica al triturarse con cloruro de me-
10 tileno. Después de trituración adicional con éter, se obtie-
nen 12,63 gramos de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-
-4-hidroxibencil/carbamoil)penam de temperatura de fusión
de 166° a 168°C. (con descomposición). El espectro infrarro-
jo del producto (solución de CHCl₃) muestra absorciones a -
15 1.785 centímetros⁻¹ (beta-lactama) y 1.675 centímetros⁻¹ --
(amida I). El espectro de resonancia magnética nuclear del
producto (CDCl₃) muestra absorciones a 7,60-6,40 ppm (multi-
plete, 2H, hidrógenos aromáticos e hidrógeno de amida), - -
4,70-4,10 ppm (multiplete, 5H, hidrógenos de C-5 y C-6, hi-
20 drógenos de bencil metileno e hidrógeno de C-3), 298 ppm --
(doblete, 1H, nitrógeno de amina), 1,64 ppm (singulete, 3H,
hidrógenos de metilo de C-2) y 1,31 ppm (singulete, 3H, hi-
drógenos de metilo de C-2).

25 (B) 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-hidro-
xibencil/tetrazol-5-il-penam

A una solución agitada de 1,69 gramos (3 milimo--
les) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidroxi-
bencil/carbamoil)penam (que se prepara tal y como se descri-
30 be en A) en 9 mililitros de cloroformo se añade 1 mililitro

1 (12 milimoles) de piridina. La solución se enfría a tempe-
ratura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo y se -
añaden 0,80 mililitros de cloro-trimetilsilano. La solu- -
ción se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente y
5 luego de nuevo se enfría a temperatura de aproximadamente
4°C. Se añade fosgeno (1,5 mililitros de una solución en
cloroformo de 4,3 M (6,45 milimoles) y el baño de enfria-
miento se retira. La agitación se continúa durante uno, -
punto 5 horas adicionales y luego todos los componentes -
10 volátiles se remueven mediante evaporación al vacío.

El residuo aceitoso se redisuelve en 6 milili-
tros de cloroformo y la solución se enfría a temperatura
de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo. A la solu- -
ción agitada se añaden 0,95 gramos (6 milimoles) de azida
15 de tetrametilguanidinio y luego la agitación se continúa
durante una hora adicional a temperatura ambiente. En es-
te punto se añaden 25 mililitros de agua seguido por una
cantidad suficiente de hidróxido de sodio de concentra- -
ción 1 N para llevar el pH de la fase acuosa a un valor -
20 de 10. La capa de cloroformo se separa, se lava con agua
se seca usando sulfato de sodio y se evapora hasta seque-
dad al vacío. El residuo aceitoso (2,3 gramos) se disuel-
ve en un pequeño volumen de cloroformo y se absorbe en --
una columna de 30 gramos de gel de sílice cromatográfica.
25 La columna se eluye con cloroformo tomando fracciones de
50 mililitros. Se combinan las fracciones 13 a 19 y se --
concentran al vacío para proporcionar 0,71 gramos de 6-tri-
fenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-[4-hidroxibencil]tetra--
zol-5-il)penam. El espectro infrarrojo del producto (en --
30 CHCl_3) muestra una absorción a $1.780 \text{ centímetros}^{-1}$ (beta -

1 -lactema). El espectro de resonancia magnética nuclear --
(CDCl₃) muestra absorciones a 7,80-6,67 ppm (multiplete, --
20H, hidrógenos aromáticos e hidrógeno fenólico), 5,66-5,10
ppm (cuartete, 2H, hidrógenos de bencil metileno), 5,02 --
5 ppm (singulete, 1H, hidrógeno de C-3), 4,60-4,20 ppm (mul-
tiplete, 2H, hidrógeno de C-5 y C-6), 3,10 ppm (doblete, --
1H, hidrógeno de amina), 1,44 ppm (singulete, 3H, hidróge-
nos de metilo de C-2) y 0,71 ppm (singulete, 3H, hidróge--
nos de metilo de C-2).

10

PREPARACION H

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

15

A una solución agitada de 1,69 gramos (3 milimo-
les) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidroxi
bencil]carbamoil) penam en 9 mililitros de cloroformo se -
añaden 1 mililitro (12 milimoles) de piridina. La solución
se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño
de hielo y se añaden lentamente 235 miligramos de cloruro
de acetilo. La solución se agita durante 2 horas a tempera-
tura ambiente y luego de nuevo se enfría a temperatura de
aproximadamente 4°C. Se añade fosgeno (1,5 mililitros de -
una solución en cloroformo de 4,3 M [6,45 milimoles]) y el
baño de enfriamiento se remueve. La agitación se continúa
25 durante 1,5 horas adicionales y luego todos los componen--
tes volátiles se remueven mediante evaporación al vacío. -
El residuo se redisuelve en 6 mililitros de cloroformo y -
la solución se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C
30 en un baño de hielo. A la solución agitada se añaden 0,95

1 gramos de azida de tetrametilguanidinio y luego la agita-
ción se continúa durante una hora adicional a temperatura
ambiente. En este punto, se añaden 25 mililitros de agua -
seguido por una cantidad suficiente de hidróxido de sodio
5 de concentración 1N para llevar el pH de la fase acuosa a
un valor de 10. La capa de cloroformo se separa, se lava -
con agua se seca usando sulfato de sodio y se evapora has-
ta sequedad al vacío. Esto proporciona 6-(trifenilmetilami-
no)-2,2-dimetil-3-(1-4-acetoxibencil)-tetrazol-5-il)penam
10 crudo que se purifica mediante cromatografía.

Quando se repite el procedimiento anteriormente
citado excepto que se reemplaza el cloruro de acetilo por
una cantidad equimolar de anhídrido fórmico-acético y éter
de metilo de clorometilo respectivamente, el producto es -
15 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-formiloxibencil)-
tetrazol-5-il)penam y 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-
-(1-4-metoximetoxi)bencil)-tetrazol-5-il)penam, respectiva-
mente.

20 PREPARACION I

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

A una suspensión espesa agitada de 143 gramos de
25 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibencil)-te-
trazol-5-il)penam en 1,000 mililitros de acetona seca se -
añaden 45,0 gramos de monohidrato de ácido p-toluensulfóni-
co a temperatura ambiente. Los sólidos se disuelven lenta-
mente proporcionando una solución cristalina. Después de -
30 aproximadamente 15 minutos el producto comienza a precipi-
tarse. La agitación se continúa durante 45 minutos adicio-

1 nales después de que comienza a aparecer el producto y lue
 go se filtra una primera cosecha del producto y se lava --
 con cloroformo. La acetona se evapora hasta sequedad y el
 residuo sólido se forma en una suspensión espesa durante -
 5 45 minutos en 300 mililitros de cloroformo. Esto proporcio
 na una segunda cosecha del producto. Las dos cosechas se -
 combinan, se forman en una suspensión espesa durante una -
 hora en 1,000 mililitros de cloroformo, se filtran y se se
 can al vacío proporcionando 123 gramos de p-toluensulfona-
 10 to de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-4-metoxibencil)tetrazol-5
 -il)penam de temperatura de fusión de 174^o a 175,5^oC. El -
 espectro infrarrojo (disco de KBr) del producto muestra --
 una banda de absorción a 1.795 centímetros⁻¹. El espectro
 de resonancia magnética nuclear (en DMSO-d₆) muestra bandas
 15 de absorción a 7,20 ppm (multiplete, hidrógenos aromáticos),
 5,80 ppm (multiplete, hidrógenos de bencilo, hidrógeno de
 C-5 e hidrógenos de C-3), 5,20 ppm (doblete, hidrógeno de
 C-6), 3,75 ppm (singulete, hidrógenos de metoxi), 2,35 ppm
 (singulete, hidrógenos de sulfonato de metilo), 1,70 ppm -
 20 (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 0,85 ppm (singulete,
 hidrógenos de metilo de C-2).

PREPARACION J

25 La reacción del 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dime-
 til-3-(1-tetrazol)-5-il-1-substituido)penam con monohidra-
 to de ácido p-toluensulfónico casi de conformidad con el -
 Procedimiento de la preparación I, proporciona los siguien-
 tes compuestos como sus sales de p-toluensulfonato:

	<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>
30	6-amino-2,2-dimetil-3-(1- <u>4</u> -ben-	

	<u>Compuesto</u>	<u>Rendimiento</u>
1	ciloxibencil/tetrazol-5-il)	
	penam	79
5	6-amino-2,2-dimetil-3-(1-furfu- riltetrazol-5-il)penam	62
	6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{5}$ -me- tilfurfuril/tetrazol-5-il)penam	54
10	6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{2,4}$ - -dimetoxibencil/tetrazol-5-il) penam	99

15 A una solución agitada de 304 miligramos de p-to
luensulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{4}$ -benciloxiben-
cil/tetrazol-5-il)penam en 10 mililitros de cloruro de me-
tileno se añaden 69,7 microlitos de trietilamina. Después
de 3 minutos se añaden 5 mililitros de agua y la mezcla se
20 agita vigorosamente. La fase orgánica luego se remueve, se
diluye con éter, se seca usando sulfato de magnesio anhi-
dro y se evapora hasta sequedad al vacío. El residuo es de
189 miligramos (rendimiento del 86 por ciento) de la base
libre de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{4}$ -benciloxibencil/te-
trazol-5-il)penam.

PREPARACION K

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

25 Una solución agitada de 32,0 gramos de p-toluen-
sulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1- $\sqrt{4}$ -metoxibencil/te-
trazol-5-il)penam y 24 mililitros de anisol en 96 milili-
tros de ácido trifluoacético se mantiene a temperatura de
40° \pm 1°C. durante 35 minutos. El ácido trifluoacético se
30 remueve luego rápidamente de 120 mililitros que produce --

1 una suspensión floculenta blanca. La suspensión y el sol-
vente se enfrían a temperatura de aproximadamente 0°C. y a
los mismos se añaden, en porciones, 80 mililitros de hidró-
xido de sodio de concentración 2N proporcionando 2 fases -
5 cristalinas. El pH de la fase acuosa en este punto es de -
aproximadamente 2,7. Las capas se separan, y la fase de --
éter se descarta. El pH de la fase acuosa se eleva hasta -
un valor de 4,1 con hidróxido de sodio de concentración --
2N. Esta fase acuosa se lava luego con 100 mililitros de -
10 éter y se filtra. Se combina con las fases acuosas corres-
pondientes de 4 experimentos idénticos y la solución acuo-
sa total se liofiliza para proporcionar el 6-amino-2,2-di-
metil-3-(5-tetrazolil)penam crudo. Este producto crudo se
15 forma en una suspensión espesa en una cantidad pequeña de
agua y se filtra. Luego se resuspende en agua y se disuel-
ve elevando el pH hasta un valor de 7,4 mediante la adi- -
ción de una solución de hidróxido de sodio. La solución --
cristalina se extrae con éter y los extractos se descartan.
El pH de la fase acuosa se ajusta hasta un valor de 4,1 --
20 usando ácido clorhídrico diluido y el producto que se pre-
cipita se filtra. El espectro infrarrojo del producto mues-
tra una absorción a $1.795 \text{ centímetros}^{-1}$. Su espectro de re-
sonancia magnética nuclear (en DMSO- d_6) muestra absorcio-
nes de 5,65 ppm (doblete, hidrógeno de C-5), 5,20 ppm (sin-
25 gulete, hidrógeno de C-3), 4,70 ppm (doblete, hidrógeno de
C-6), 1,65 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y
1,10 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2).

Cuando cada una de las sales de p-toluensulfona-
to de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-tetrazol-5-il-1-substituido)
30 penam que se han descrito en la Preparación J se trata con

1 ácido trifluoacético/anisol de acuerdo con el procedimiento anterior, el producto en cada caso es 6-amino-2,2-dimetil-3-5(tetrazolil)penam.

5 PREPARACION L

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

A una solución agitada de 1,69 gramos (3 milimo-
les) de 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(N-4-hidroxi-
bencil)penam que se prepara tal y como se describe (en la --
10 Preparación G) en 9 mililitros de cloroformo se añade un mi-
lilitro (12 milimoles) de piridina. La solución se enfría a
temperatura de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo y se
añaden 0,80 mililitros de clorotrimetilsilano. La solución -
se agita durante 40 minutos a temperatura ambiente y luego -
15 de nuevo se enfría a temperatura de aproximadamente 4°C. Se
añade fosgeno (1,5 mililitros de una solución en cloroformo
de 4,3 M, 6,45 milimoles) y el baño de enfriamiento se reti-
ra. La agitación se continúa durante 1,5 horas adicionales y
luego todos los componentes volátiles se remueven mediante -
20 evaporación al vacío. El residuo aceitoso se redisuelve en 6
mililitros de cloroformo y la solución se enfría a temperatu-
ra de aproximadamente 4°C. en un baño de hielo. A la solu- -
ción agitada se añaden 0,95 gramos (6 milimoles) de azida de
tetrametilguanidinio y luego la agitación se continúa duran-
25 te una hora adicional a temperatura ambiente. En este punto
se añaden 25 mililitros de agua seguido por una cantidad su-
ficiente de hidróxido de sodio de concentración 1N para lle-
var el pH de la fase acuosa a un valor de 10. La capa de clo-
roformo se remueve, se lava con agua, se seca usando sulfato
30 de sodio y se evapora hasta sequedad al vacío. Esto propor--

1 ciona el 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(1-~~4~~-trimetil
-siloxibencil/tetrazol-5-il)penam crudo que se purifica me--
diante cromatografía sobre gel de sílice usando cloroformo -
como el eluyente.

5 A una solución agitada de 200 miligramos del deri-
vado de trimetilsiloxibencilo purificado, en 4 mililitros de
tetrahidrofurano, se añaden 0,3 mililitros de hidróxido de -
sodio de concentración de 1,0N. La solución se agita a tempe-
ratura ambiente durante 50 minutos y luego el pH se ajusta a
10 un valor de 5,7 usando ácido clorhídrico al 5 por ciento. El
solvente se remueve mediante evaporación al vacío para ren--
dir el 6-(trifenilmetilamino)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) -
penam, crudo.

15 PREPARACION M

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

A una suspensión espesa de acetona seca (5 milili-
tros) y 6-trifenilmetilamino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)pe-
nam (483 miligramos, 1,0 milimoles) a temperatura ambiente -
20 se añade monohidrato de ácido p-toluensulfónico (209 miligra-
mos, 1,1 milimoles). La solución resultante se agita durante
10 minutos y luego se añade éter (30 mililitros) a través de
un período de cinco minutos. La mezcla se agita durante 10 -
minutos después de lo cual el solvente se decanta del sólido
25 que se separa. El sólido se disuelve en tetrahidrofurano (30
mililitros) y se coloca en una columna (300 x 6 milímetros)
empacada con 10 gramos de Florisil (silicato de magnesio sin-
tético). La columna se lava con tetrahidrofurano hasta que -
se recoge un total de 125 mililitros. El eluato se concentra
30 hasta sequedad bajo presión reducida a temperatura de 40° C.

1 para proporcionar 210 miligramos de sólido. El producto sólido se forma en una suspensión espesa en éter (30 mililitros), se filtra se lava con éter y se seca al aire. Rendimiento = 121 miligramos (50 por ciento). El espectro de resonancia --
5 magnética nuclear (en DMSO-d₆) muestra bandas de absorción a 1,08 ppm, (2s, 3H cada una, metilos de C-2), e.60 + 5,52 (2d, J=4,0 H_z, 2H, H₅ + H₆), 5,10 (s, 1H H₃) y 5,88 (s, 3H, NH₃) ppm. (s, 3H), 1,59 ppm (s, 3H), 4,60 ppm (d, 1H), 5,52 ppm - (d, 1H), 5,10 ppm (s, 1H), y 5,88 ppm (s, 3H).

10 PREPARACION N

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

15 A una solución agitada de 0,932 gramos (7,21 milimoles) de quinolina en 8,0 mililitros de cloroformo se añaden 0,840 gramos (4,05 milimoles) de pentacloruro de fósforo. La suspensión se enfría a temperatura de -15°C. y luego se añade 1,81 gramos (3,84 milimoles) de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-pivaloiloximetil/tetrazol-5-il)penam.

20 La agitación se continúa durante 30 minutos adicionales a temperatura de aproximadamente -5°C. y luego se añaden 2,15 gramos (35,7 milimoles) de n-propanol. La agitación se continúa durante 30 minutos adicionales de nuevo a temperatura de aproximadamente -5°C. y luego se añaden 25 mililitros de --
25 éter de isopropilo-acetona de 90,10 seguido inmediatamente por una solución de 1,35 gramos de cloruro de sodio en 6,02 mililitros de agua. La temperatura se eleva hasta 15°C y luego se baja de nuevo hasta -15°C. El material precipitado que se forma se filtra y se seca proporcionando 1,33 gramos (rendimiento del 88 por ciento) del hidrocioruro de 6-amino-2,2
30

1 -dimetil-3-(2-pivaloiloximetil/tetrazol-5-il)penam. El es--
pectro infrarrojo (disco de KBr) muestra absorciones a 1.785
centímetros⁻¹ (beta-lactama) y 1.750 centímetros⁻¹ (éster).
El espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d₆) mues--
5 tra absorciones a 6,70 ppm (singulete, 2H, hidrógenos de pi-
valoixoi metileno), 5,75 ppm (doblete, 1H, hidrógeno de C-5),
5,50 ppm (singulete, 1H, hidrógeno de C-3), 5,70 ppm (doblete,
1H, hidrógeno de C-6), 1,75 ppm (singulete, 3H, hidróge-
nos de metilo de C-2), 1,20 ppm (singulete, 9H, hidrógenos -
10 de butilo terciario) y 1,10 ppm (singulete, 3H, hidrógenos -
de metilo de C-2).

PREPARACION O

15 6-Amino-2,2-dimetil-3-(1-pivaloiloximetil/tetrazol-5-il)
penam

Se prepara el compuesto del encabezado en su hidro-
cloruro en un rendimiento del 90 por ciento a partir de 6-(2
-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-pivaloiloximetil/tetrazol
-5-il)penam usando el método de Preparación V. El espectro -
20 infrarrojo (disco de KBr) muestra absorciones a 1.780 centí-
metros⁻¹ (beta-lactama) y 1.740 centímetros⁻¹ (éster). El es-
pectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d₆) muestra - -
absorciones a 6,71 ppm (singulete, 2H, hidrógenos de piva- -
loiloximetileno), 5,88 ppm (singulete, 1H, hidrógeno de C-3),
25 5,83 ppm (doblete, 1H, hidrógeno de C-5), 5,20 ppm (doblete,
1H, hidrógeno de C-6), 1,80 ppm (singulete, 3H, hidrógenos -
de metilo de C-2), 1,20 ppm (singulete, 9H, hidrógenos de bu-
tilo terciario) y 1,16 ppm (singulete, 3H, hidrógenos de me-
tilo de C-2).

30

PREPARACION P

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

y

6-Amino-2,2-dimetil-3-(2-pivaloiloximetiltetrazol-5-il)penam

A una suspensión agitada de 2,40 gramos de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam en 15 mililitros de N,N-dimetilformamida se añaden 2,8 mililitros de trietilamina. La agitación se continúa durante 15 minutos adicionales y luego se añaden 2,68 gramos de pivalato de clorometilo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se diluye con 100 mililitros de agua. Se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua se seca usando sulfato de sodio anhidro y luego se evapora al vacío para proporcionar una mezcla de los compuestos del encabezado. Los isómeros individuales se obtienen mediante separación cromatográfica del producto crudo.

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

acetoximetilo

isobutiriloximetilo

hexanoiloximetilo

1-acetoxietilo

1 1-pivaloiloxietilo

1-hexanoiloxietilo

ftalidilo

5 PREPARACION O

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

10 Un matraz que contiene 965 miligramos de p-toluen-sulfonato de 6-amino-2,2-dimetil-3-(1-[4-metoxibencil]tetra-zol-5-il)penam, 40 gotas de anisol y 5 mililitros de ácido -trifluoacético se sumerge en un baño de agua mantenido a tem-
15 peratura de 35° a 40°C. El avance de la reacción es seguido tomando muestras a intervalos y registrando sus espectros de resonancia magnética nuclear. Después de aproximadamente 25 minutos la remoción del grupo 4-metoxibencilo se encuentra -
15 que se ha completado en aproximadamente el 90 por ciento. En este punto la solución de la reacción se añade a una solu- -ción helada agitada rápidamente de 10 mililitros de piridina y 50 mililitros de cloroformo. La agitación se continúa du-
20 rante 5 minutos y luego se añaden 0,24 mililitros de cloruro de fenilacetilo. El baño de enfriamiento se remueve y la mez-
cla de reacción se agita durante 20 minutos adicionales. Se añade una porción de agua de 100 mililitros y el pH de la fa-
25 se acuosa se ajusta luego a un valor de 2,5 mediante la adición por gotas de ácido clorhídrico de concentración 0,5N. -
La capa de cloroformo se separa se lava con salmuera satura-
da se seca usando sulfato de sodio anhidro y luego se evapo-
ra hasta sequedad al vacío. El producto crudo obtenido de es-
ta manera se redissuelve en cloroformo y la solución se divi-
30 de en dos porciones iguales. A una de estas porciones se añ

1 de un volumen igual de agua. Las capas se agitan vigorosamente y el pH de la fase acuosa se eleva a 6,9 mediante la adición por gotas de una solución de hidróxido de sodio de concentración 0,1N. El cloroformo se separa y se descarta y luego se añade a la fase acuosa una cantidad igual de cloroformo nuevo. Las capas se agitan vigorosamente y el pH se ajusta a un valor de 2,5 usando ácido clorhídrico diluido. El cloroformo se separa, se lava con salmuera saturada se seca usando sulfato de magnesio anhidro y luego se evapora hasta sequedad al vacío. Esto proporciona 197 miligramos de un residuo aceitoso. El residuo se redissuelve en 3 mililitros de cloroformo que luego se añade por gotas a 30 mililitros de hexano. El sólido blanco esponjoso que se precipita se filtra -- proporcionando 80 miligramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam. Espectro infrarrojo (disco de KBr): 1.795, 1.660 y 1.510 centímetros⁻¹. Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃): 7,20 ppm (3,5H), 5,55 ppm (m, 2H), 5,15 ppm (s, 1H), 3,60 ppm (s, 2H), 1,40 ppm (s, 3H) y 1,05 ppm (s, 3H).

20 La CIM del compuesto del encabezado contra una cepa de Streptococcus pyogenes es de <0,1 microgramo por mililitro.

PREPARACION R

25 6-(2-Fenoxiacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam

Una suspensión espesa agitada de 480 miligramos de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)-penam en 10 mililitros de agua se enfrió a temperatura de 0°C y luego el pH se ajusta a un valor de 8,0 usando hidróxido de sodio de concentración 1N. A esta solución se añaden luego 0,25 mililitros de

30

1 cloruro de fenoxiacetilo, en porciones, manteniéndose el pH
de la solución entre 7 y 8 durante la adición usando hidró-
xido de sodio de concentración 0,1N. La solución se agita -
durante 30 minutos adicionales a temperatura de 0°C y a un
5 pH de 8. Se extrae luego con cloroformo y los extractos se
descartan. La fase acuosa se acidifica hasta un pH de 2 con
ácido clorhídrico diluido y luego se extrae adicionalmente
con cloroformo. Los últimos extractos se secan usando sulfa
to de calcio y luego se evaporan al vacío para proporcionar
10 el producto crudo como un sólido gomoso. Este se purifica -
disolviéndose en 20 mililitros de cloroformo y añadiendo la
solución resultante, por gotas a 250 mililitros de hexano.
El material precipitado que se forma se filtra proporcionan
do 385 miligramos de 6-(2-fenoxiacetamido-2,2-dimetil-3-(5
15 -tetrazolil) penam como un sólido amorfo blanco. Espectro -
infrarrojo (disco de KBr): 1.785, 1.670 y 1.540 centímetros⁻¹.
Espectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d₆): 7,50 --
-6,70 ppm (m, 5H), 5,70 ppm (m, 2H), 5,35 ppm (s, 3H), 4,60
ppm (s, 2H), 1,60 ppm (s, 3H) y 1,05 ppm (s, 3H).

20 La CIM del compuesto del encabezado contra la ce-
pa de Streptococcus pyogenes es de <0,1 microgramos por mi-
lilitro.

PREPARACION S

25 6-(D-2-Amino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)
penam

30 A una solución agitada de 23,8 mililitros de clo-
roformiato de etilo en 600 mililitros de acetona se añaden
25 mililitros de una solución al 3 por ciento de N-metilmor-
fina en acetona. La solución resultante se enfría a tempe-

1 ratura de -40°C y luego se añaden 75,2 gramos de N-(2-metoxi-
2 carbonil-1-metilvinil)-D-2-amino-2-fenilacetato de sodio.
La temperatura se ajusta hasta 20°C y la agitación se conti-
núa durante 28 minutos. La solución se vuelve a enfriar a -
5 temperatura de -40°C y se añade una solución helada prepara-
da suspendiendo 60,0 gramos de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetra-
trazolil) penam en 250 mililitros de agua y ajustando el pH
luego a un valor de 7,0. La solución resultante se agita du-
10 rante 30 minutos sin enfriamiento adicional y luego la ace-
tona se remueve mediante evaporación al vacío. Al residuo -
acuoso se añade un volumen igual de tetrahidrofurano y lue-
go a temperatura de 5°C el pH se ajusta a un valor de 1,5 -
con ácido clorhídrico diluido. La mezcla se mantiene a esta
temperatura y valor de pH de 30 minutos y luego el tetrahi-
15 drofurano se remueve mediante evaporación al vacío. El resi-
duo acuoso se extrae con acetato de etilo seguido por éter
y los extractos se descartan. El pH de la fase acuosa res-
tante se eleva hasta 5,4 y el producto comienza a cristali-
zarse. Después de una hora se filtra y se seca. El rendi- -
20 miento del producto crudo es de 68,8 gramos.

El producto se suspende en agua a temperatura de
 25°C y el pH se disminuye hasta 1,5. Después de agitarse du-
rante un período de tiempo corto los materiales insolubles
se filtran y el material filtrado se extrae con éter. La so-
25 lución acuosa luego se enfría a temperatura de 5°C y el pH
se ajusta a un valor de 5,2. El material sólido que se preci-
pita se filtra proporcionando 62,7 gramos (rendimiento del
58,7 por ciento) de dihidrato de 6-(D2-amino-2-fenilacetami-
do(-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil) penam, de temperatura de -
30 fusión de 201° a 202°C $\left[\begin{array}{c} \text{a} \\ \text{D} \end{array} \right]_{25} + 228,2$ (1 por ciento en --

CH₃OH). Espectro infrarrojo (disco de KBr): 1.780 centíme-
 tros⁻¹ (beta-lactama). Espectro de resonancia magnética nu-
 clear (en DMSO-d₆D₂O): 7,60 ppm (3, 5H), 5,70 ppm (d, 1H),
 5,55 ppm (d, 1H), 5,20 ppm (s, 1H), 5,15 ppm (d, 1H), 1,50
 5 ppm (s, 3H), 0,90 ppm (s, sH).

Análisis - Calculado para C₁₆H₁₉O₂N₇S. 3H₂O (por-
 centaje): C, 44,95; H, 5,89; N, 22,94; S, 7,50. Encontrado -
 (porcentaje): C, 45,01; H, 5,84; N, 22,81; S, 7,34.

El N-(2-metoxicarbonil-1-metilvinil)-D-2-amino-2
 10 -fenil-acetato de sodio se prepara de acetoacetato de meti-
 lo y ácido D-2-amino-2-fenilacético mediante el procedimien-
 to usado por Long y otros, (J. Chem. Soc., Londres, Parte -
 C, 1920 [1971]) para el compuesto de p-hidroxi correspon-
 diente.

15 La CIM del compuesto del encabezado contra una ce-
 pa de Streptococcus pyogenes es de <0,1 microgramos por -
 mililitro.

PREPARACION T

20 6-(D-2-Amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-2,2-dimetil-3-(5 -
 -tetrazolil)penam

A una solución agitada de 0,19 mililitros de clo-
 roformiato de etilo en 15 mililitros de acetona seca se en-
 frió a temperatura de 0°C se añade una gota de N-metilmorfo-
 25 lina, seguido por 576 miligramos de N-(2-metoxicarbonil-1 -
 -metilvinil)-D-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetato de sodio
 (Long y otros Journal of the Chemical Society [Londres],
 Parte C, 1920 [1971]). La mezcla se agita durante 30 minu-
 30 tos adicionales, y luego se enfría a temperatura de aproxi-
 madamente -30°C. Luego se añade a la misma una solución he-

1 lada de la sal de sodio de 6-amino-2,2-dimetil-3-(5-tetra--
zolib)-penam, preparada añadiendo hidróxido de sodio al 10
por ciento a una suspensión de 436 mg. de 6-amino-2,2-dime-
5 til-3-(5-tetrazolib)penam en 5 mililitros de agua (para pro-
porcionar un pH de 7,8), seguido por la dilución con 25 mi-
lilitros de acetona. El baño de enfriamiento se retira y la
mezcla de reacción se remueve y se agita durante 30 minutos
adicionales. En este punto la acetona se remueve mediante -
evaporación bajo presión reducida, y luego se añaden 20 mi-
10 lilitros de cetona de metilixobutilo al residuo acuoso. El
sistema de dos fases se enfría a temperatura de 10°C, se --
acidifica a un pH = 0,9 con ácido clorhídrico diluido y lue-
go se agita a temperaturas de 10°C durante 1 hora. La ceto-
na de metilixobutilo se remueve y se descarga. El pH de la
15 fase acuosa se eleva hasta 6,6, y luego se almacena en el -
refrigerador durante 3 horas. El material precipitado que -
se forma se filtra, proporcionando 320 miligramos de 6-(D-2-
-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazo-
lib)penam. El espectro infrarrojo (disco de KBr) del produc-
20 to muestra absorciones a 1.775 centímetros⁻¹ (carbonilo de
beta-lactama) y 1.680 centímetros⁻¹ (Banda de amida I). El
espectro infrarrojo ya se llevó a cabo. El espectro de reso-
nancia magnética nuclear (en DMSO-d₆) muestra absorciones a
7,35 ppm y 6,85 ppm (2 dobletes, hidrógenos aromáticos), --
25 5,60 ppm (cuartete, hidrógenos de C-5 y C-6), 5,10 ppm (mul-
tipleto, hidrógeno de bencilo y el hidrógeno de C-3), 1,45
ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 0,95 ppm - -
(singulete, hidrógenos de metil de C-2).

30 La CIM del compuesto del encabezado contra una ce-
pa de Streptococcus pyogenes es de <0,1 microgramos por mi

1 mililitro.

PREPARACION U

5 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-pivaloiloximetil/tetra-
trazol-5-il)penam y 6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2 -
-pivaloiloximetil/tetrazol-5-il)penam

10 A una suspensión agitada de 10,0 gramos (0,0264 -
moles) de la sal de sodio de 6-(2-fenilacetamido)2,2-dime--
til-3-(5-tetrazolil)penam en 105 mililitros de acetona, se
añaden 2,6 mililitros de yoduro de sodio acuoso al 25 por -
ciento, seguido por 4,35 gramos (0,0290 moles) de pivalato
de clorometilo. La mezcla se somete a reflujo durante 4,5 -
horas y luego se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla
se añaden luego 100 mililitros de agua y la suspensión re--
15 sultante se extrae con acetato de etilo. Los extractos se -
secaron y se evaporaron para proporcionar 6,3 gramos de una
espuma blanca. La CIM de esta mezcla de los compuestos del
encabezado contra Strep. pyogenes es de 0,2 microgramos por
mililitro.

20 La espuma blanca se redisolvió en un volumen pe--
queño de cloroformo y acetato de etilo, 80:20 y se absorbió
en una columna de 180 gramos de gel de sílice de clase cro-
matográfica. La columna luego se eluyó con cloroformo y ace-
tato de etilo de 80:20, tomando fracciones. Cada fracción -
25 consiste de 700 gotas de solvente. Las fracciones 55 a 95 -
se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar --
2,03 gramos de 6-(fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(2-pivaloil
oximetil/tetrazol-5-il)penam. El espectro infrarrojo (disco
de KBr): 1.785, 1.760, 1.670 y 1.515 centímetros⁻¹. El es--
30

1 pectro de resonancia magnética nuclear: 7,50 (s, 5H), 6,70
(s, 2H), de 6,00 a 5,60 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,65 (s, 3H),
1,36 (s, 9H) y 1,20 (s, 3H) ppm. Las fracciones 100 a 164 -
se combinaron y se evaporaron al vacío para proporcionar --
5 0,80 gramos de 6-(2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-piva-
loiloximetil/tetrazol-5-il)penam. Espectro infrarrojo (dis-
co de KBr): 1.780, 1.760, 1.670 y 1.515 centímetros⁻¹. Es--
pectro de resonancia magnética nuclear (DMSO-d₆): 7,50 (s,
5H), 6,80 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,85 (s, 2H),
10 1,75 (s, 3H), 1,36 (s, 9H) y 1,34 (s, 3H) ppm.

PREPARACION V

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-27-acetoxietil/te-
trazol-5-il)penam

15 La reacción de la sal de sodio de 6-(2-fenilaceta-
mido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con cloruro de 1-ace-
toxietilo, de acuerdo con el procedimiento de la Prepara- -
ción U, produce el compuesto del encabezado como una mezcla
de isómeros, de temperatura de fusión de 55° a 70°C, con --
20 rendimiento del 28 por ciento. Espectro de resonancia magné-
tica nuclear (CDCl₃): 7,20 (s, 6H), 6,25 (s, 1H), de 5,75 a
5,40 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,00 (m, 6H), - -
1,45 (s, 3H) y 0,95 (s, 3H) ppm.

PREPARACION W

6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-27-3-ftalidil/tetra-
zol-5-il)penam

25 La reacción de la sal de sodio de 6-(2-fenilaceta-
mido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazol)penam con 3-bromoftalida, -
30

1 de conformidad con el procedimiento de la Preparación U, pro-
duce el compuesto del encabezado como una mezcla de isóme-
ros, de temperatura de fusión de 70° a 85°C, con rendimien-
to del 91 por ciento. Espectro infrarrojo (disco de KBr): -
5 1.785, 1.675 y 1.500 centímetros⁻¹. Espectro de resonancia
magnética nuclear (CDCl₃): 8,05 - 7,10 (m, 9H), 6,55 - 6,20
(m, 2H), 5,80 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 1,60 (s,
3H) y 1,00 (s, 3H) ppm.

10 PREPARACION X

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

15 A una solución agitada de 189 miligramos de 6-ami-
no-2,2-dimetil-3-(1-4-benciloxibencil)-tetrazol-5-il)penam
en 4 mililitros de cloroformo, se añaden, a temperatura am-
biente 0,038 mililitros de piridina seguido por 0,057 mili-
litros de cloruro de fenilacetilo. La agitación se continúa
durante 45 minutos adicionales y luego la mezcla de reac- -
ción se diluye con 25 mililitros de cloroformo y luego se -
20 lava con agua. La fase orgánica se seca usando sulfato de -
magnesio anhidro y luego se evapora al vacío. El residuo es
de 209 miligramos (rendimiento del 86 por ciento) de 6-(2 -
-fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-4-benciloxibencil)-tetra-
zol-5-il)penam. El espectro de resonancia magnética nuclear
25 (en CDCl₃) muestra absorciones a 7,50 - 6,70 ppm (multiple-
te, hidrógenos aromáticos), 6,4 ppm (doblete, hidrógeno de
amida), 5,80 - 5,20 ppm (multiplete, hidrógenos de bencilo
e hidrógenos de C-5 y C-6), 5,10 ppm (singulete, hidrógeno
de C-3), 5,05 ppm (singulete, hidrógenos de bencilo), 3,50
30

1 ppm (singulete, hidrógenos de fenilacetilmetileno), 1,30 --
 ppm (singulete, hidrógenos de metilo de C-2) y 0,85 ppm --
 (singulete, hidrógenos de metilo de C-2).

5 PREPARACION Y

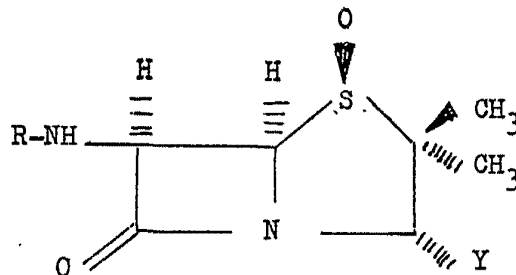
6-(2-Fenilacetamido)-2,2-dimetil-3-(1-~~2~~ /metoximetil/te--
 trazol-5-il)penam

10 La reacción de la sal de sodio de 6-(2-fenilaceta-
 mido)-2,2-dimetil-3-(5-tetrazolil)penam con éter de clorome-
 tilmetilo, de conformidad con el procedimiento de la Prepa-
 ración U, produce el compuesto del encabezado como una mez-
 cla de isómeros.

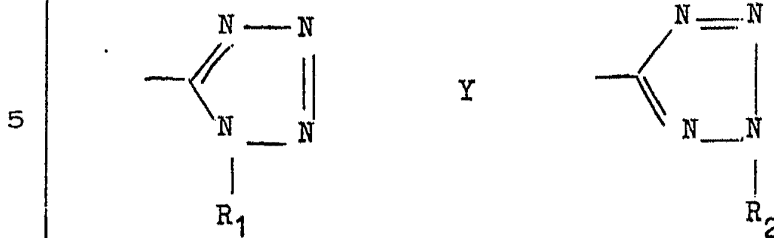
15 REIVINDICACIONES

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

20 1ª.- Un procedimiento para preparar un sulfóxido
 de 6-amino- o 6-amino-substituido-2,2-dimetil-3-(5-tetrazo-
 lil)penam de la fórmula

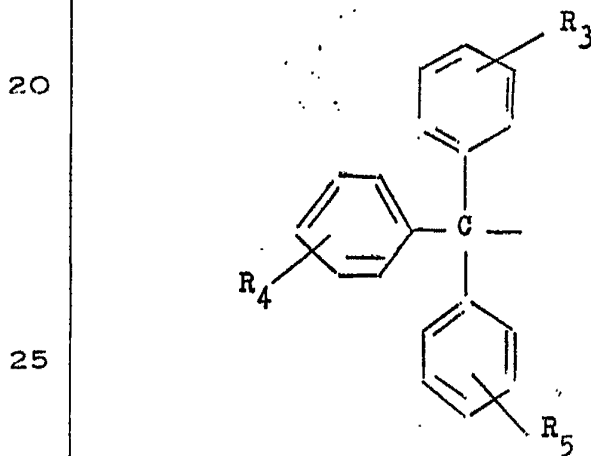


1 en donde Y se selecciona del grupo que consiste de



10 en donde R₂ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alcanoiloximetilo que tiene de tres a ocho átomos de -- carbono, 1-alcanoiloxietilo que tiene de 4 a 7 átomos de -- carbono, metoximetilo y ftalidilo; R₁ se selecciona del grupo que consiste de R₂ y el grupo protector de nitrógeno de tetrazolilpenam; R se selecciona del grupo que consiste de

15 (a) hidrógeno, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, benciloxibencilo; (b) 2-fenilacetilo, 2-fenoxiaetilo, 2-amino-2-fenilacetilo; y (c)



30 en donde R₃, R₄ y R₅ cada uno se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, flúor, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de uno a --

1 cuatro átomos de carbono y fenilo, caracterizado por hacer
reaccionar el 6-amino o 6-(amino-N-prottegido)-2,2-dimetil -
-3-(5-tetrazolil)penam apropiado con un agente oxidante a -
5 temperatura de 10°C a 30°C durante un período de tiempo su-
ficiente para efectuar la conversión del mismo.

2ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado en que R se selecciona del --
grupo (b).

10

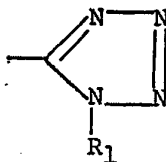
3ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 1ª, caracterizado en que R se selecciona del --
grupo (a).

15

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

20

5ª.- Un procedimiento de conformidad con cuales-
quiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado en --
que Y es



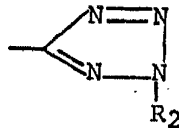
25

en donde R₁ es un grupo protector de nitrógeno de tetrazo-
lil penam.

30

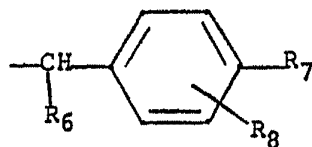
6ª.- Un procedimiento de conformidad con cuales--

quiera de las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado en --
que Y es



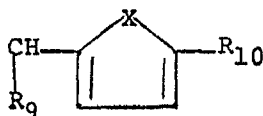
en donde R₂ es alcanciloximetilo.

10 7ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 5ª, caracterizado en que R₁ es



20 en donde R₆ se selecciona del grupo que consiste de hidróge-
no, alquilo que tiene de uno a tres átomos de carbono y fe-
nilo; R₇ se selecciona del grupo que consiste de hidroxí, -
metoxí, alcanciloxí que tiene de dos a cuatro átomos de car-
bono y benciloxí; y R₈ se selecciona del grupo que consiste
25 de hidrógeno, hidroxí, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, -
metoxí, alcanciloxí que tiene de dos a cuatro átomos de car-
bono, fenilo y benciloxí.

8ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 5ª, caracterizado en que R₁ es



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

5 9ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 7ª, caracterizado en que R es 2-fenilacetilo y
 R_1 es p-metoxibencilo.

10 10ª.- Un procedimiento de conformidad con la rei-
vindicación 7ª, caracterizado en que R es 2-fenoxiacetilo y
 R_1 es p-metoxibencilo.

11ª.- Un procedimiento para preparar un sulfóxido
de 6-amino- o 6-amino-sustituido-2,2-dimetil-3-(tetrazolil)
penam.

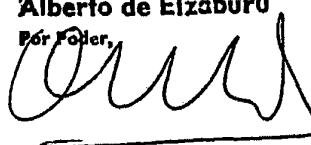
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de sesenta y ocho hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 29. SEI. 1976

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



FCM.

25


30