



ESPAÑA

(16) ES	(17) NÚMERO	457.998	(18) A1
(19)	(20) FECHA DE PRESENTACION	20 abril 1.977	

PATENTE DE INVENCION

(10) PRIORIDADES:	(23) FECHA	(25) PAIS
(21) NÚMERO		
502.991	3.9.1974	estadounidenses
590.971	27.6.1.975	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES INVISIONARIA
	C07D / A61K	440.707 de 3.9.1975

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

(71) SOLICITANTE (S)

BRISTOL-MYERS COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

(72) INVENTOR (ES)

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

(73) TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

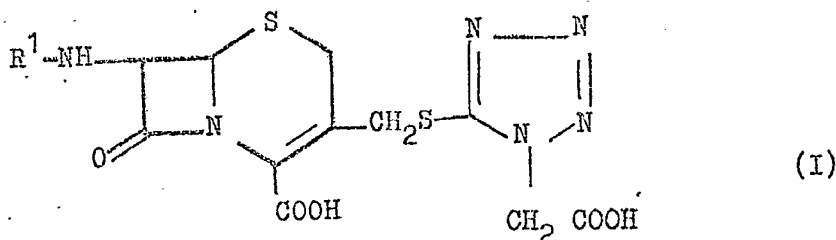
(74) REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOLBURU.

1

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

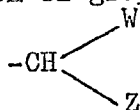
5



10

donde R¹ es acilo o hidrógeno y un ester o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



15

donde, cuando W representa hidrógeno, Z representa alcanof-
 lo inferior, benzoílo, naftoílo, furoílo, tencílo, nitro-
 benzoílo, metilbenzoílo, halobenzóilo, fenilbenzoílo, N-
 ftalimido, N-succinimido, N-sacarino, N-alquil(inferior)
 carbamoílo, alcoxi inferior, alquil(inferior) tio, fenoxi,
 20 carbalcoxi, carbobenzoxi, carbamoílo, benciloxi, cloroben-
 ciloxi, carbofenoxi, carbo-terc-butoxi o alquil (inferior)
 sulfonilo y, cuando W representa carboalcoxi, Z representa
 carboalcoxi y, cuando W representa fenilo, Z representa ben-
 zoílo o ciano o cuando W y Z están unidos representan un
 grupo 2-oxocicloalquilo de 4 a 8 átomos de carbono ambos
 25 inclusive.

25

30

Las realizaciones preferidas de esta invención, in-
 cluyen los ésteres del compuesto I pivaloíloximetilo, ace-
 toximetilo, metoximetilo, acetonoílo, fenacilo, p-nitroben-
 cilo, p, p, p,-triclouroetilo, 3-ftalidilo o 5-indanilo.

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

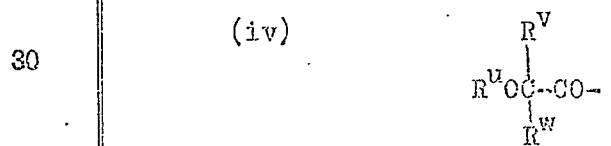
5 El término acilo (R^1) incluye, aunque sin limitarse a ellos, los grupos de las siguientes estructuras:

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

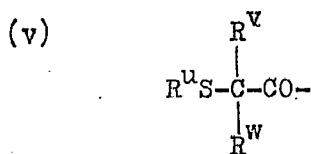
1 3.551.440. Otros grupos acilo de este tipo son cianoacetilo
 (y compuestos similares descritos en la patente estadouniden-
 se 3.719.673), (3,5,7-triaza-1-azonia-1-adamantil)acetilo
 (descrito en la patente estadounidense 3.720.669), m-amino-
 5 piridinioacetilo (descrito en la patente estadounidense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

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

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



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



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

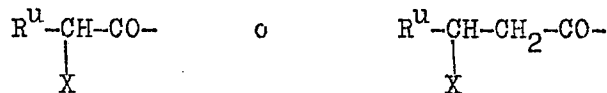
25 (vi) R^uZ(CH₂)_mCO- donde R^u tiene el significado de-
finido bajo el epígrafe (i) y además puede ser bencilo, Z es
un átomo de oxígeno o azufre y m es un número entero de 2 a
5. Un ejemplo de estos grupos es el S-benciltiopropionilo;

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

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

(viii)

20



25

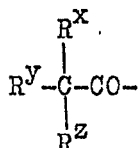
30

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

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

20

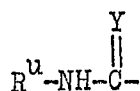
(ix)



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

25

(x)

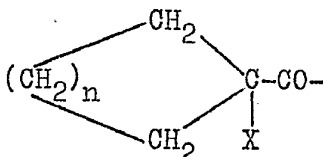


30

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

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

(xi)



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

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

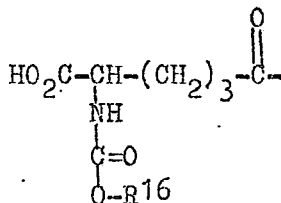
10 donde n es un número de 1 a 10 o $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$, donde
m es 0 o un número entero de 1 a 10 y n es 0, 1 o 2, R^{W} es
un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, aralquilo o carboxi
o un grupo como el definido en relación con R^{U} anteriormente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

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

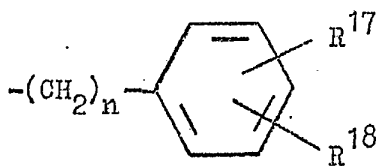
(xiii) Grupos glioxililos sustituidos de fórmula

20 $\text{R}^{\text{Y}}\text{CO}\text{CO}-$, donde R^{Y} es un grupo alifático, aralifático o aro-
mático, v.g. un grupo tienilo, un grupo fenilo o un grupo fe-
nilo mono-, di- o tri-sustituido, siendo los sustituyentes,
25 por ejemplo, uno o más átomos de halógeno (F, Cl, Br o I),
grupos metoxi, grupos metilo o grupos amino o un anillo ben-
cénico fusionado como se describe, por ejemplo, en las paten-
tes estadounidense 3.546.219 y 3.573.294;

(xiv)



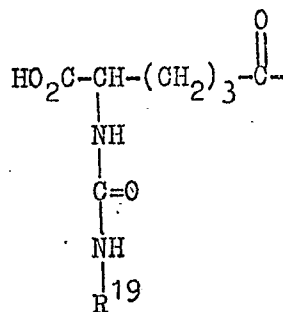
1 donde R¹⁶ es alquilo inferior o un grupo aralquilo de fórmula



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

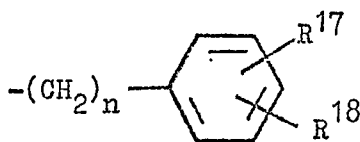
10

(xv)



15

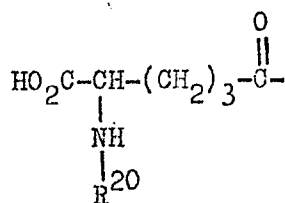
donde R¹⁹ es alquilo inferior o un grupo de fórmula



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

25

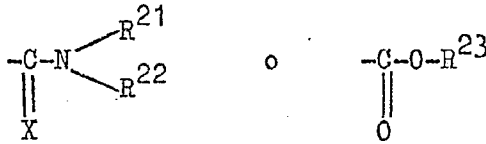
(xvi)



30

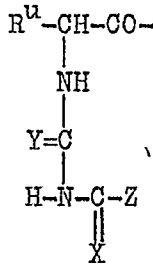
donde R²⁰ es un α-halo- o α,α-dihalo-alcanoílo C₂-C₄ o R²⁰ es N-isoborniloxycarbonilo, como se describe en la patente estadounidense 3.819.619, o bien R²⁰ es un grupo de fórmula

1 mula:



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

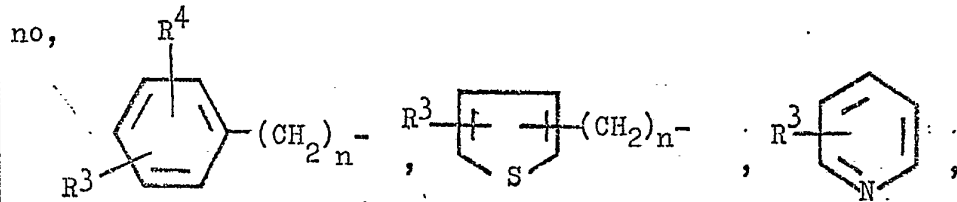
10 (xvii)



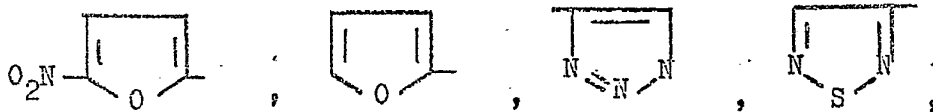
15

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

20

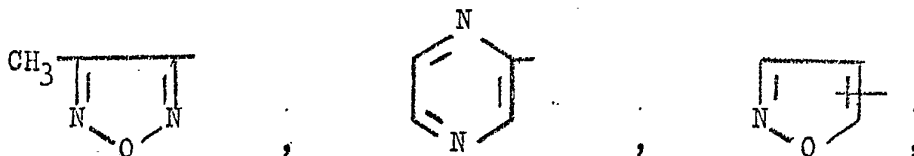


25

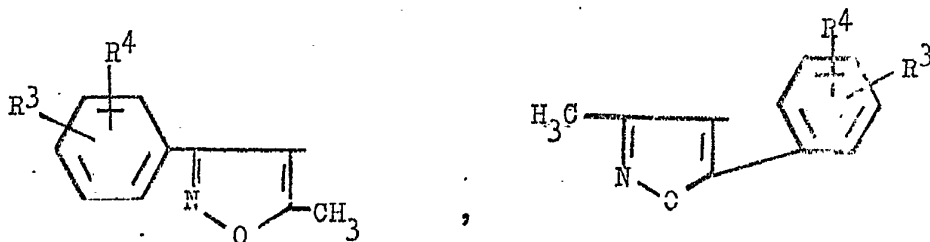


30

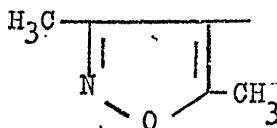
1



5



10



15

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

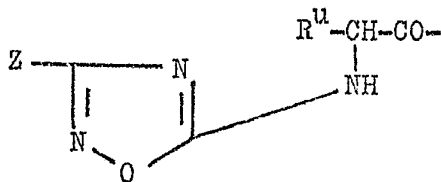
20

25

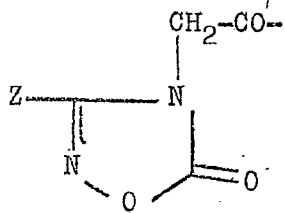
Se encuentran ejemplos en las patentes estadounidenses 3.687.949 y 3.646.024;

(xviii)

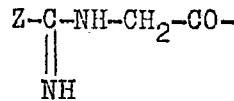
30



1



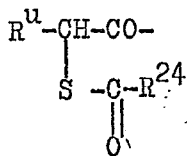
5



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

10

(xix)



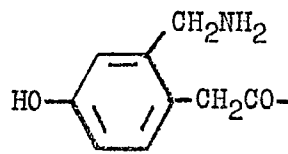
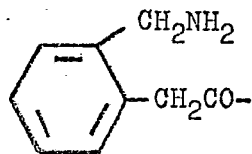
15

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

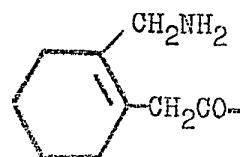
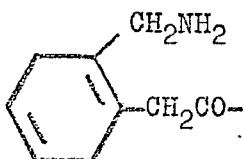
20

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

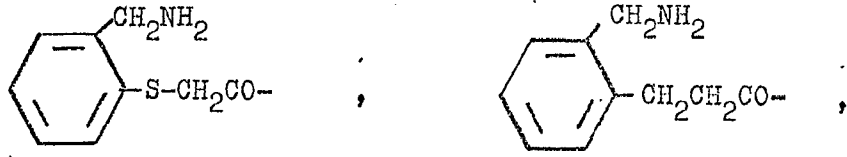
25



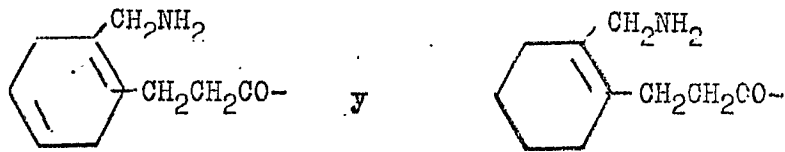
30



1



5

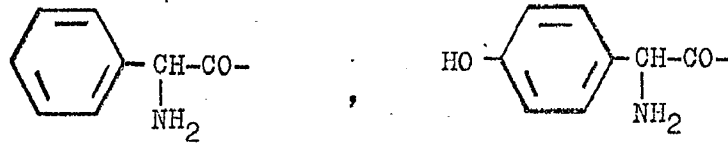


10

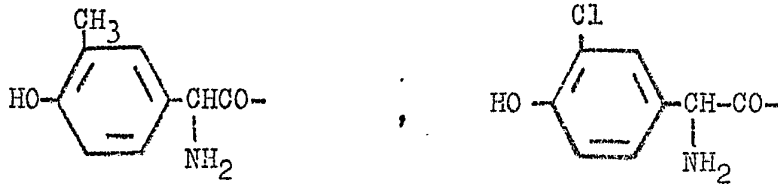
15

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

20

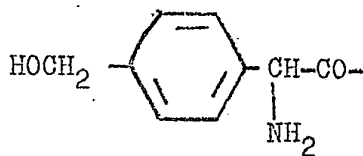


25

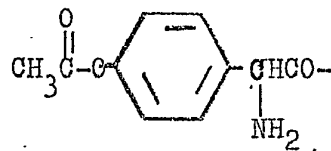
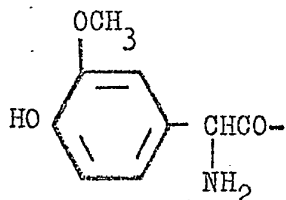


30

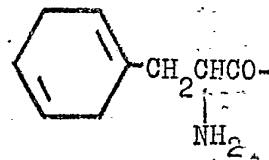
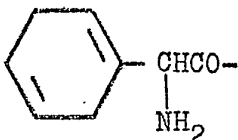
1



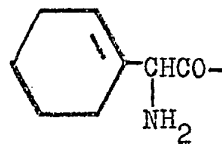
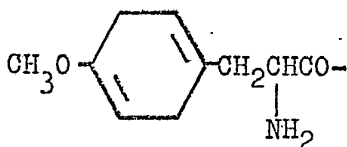
5



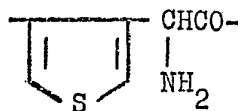
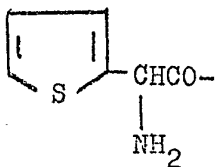
10



15



20



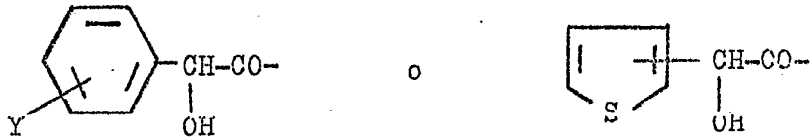
25

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

30

1

5



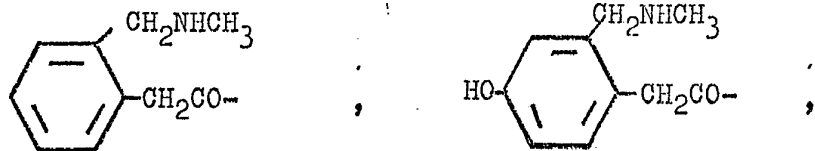
10

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

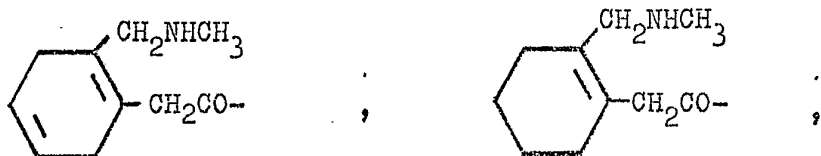
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I donde R^1 tiene la siguiente estructura:

20

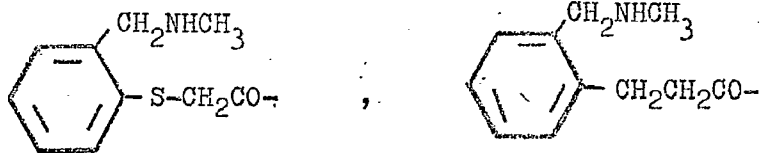


25

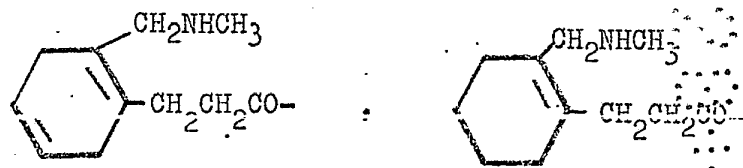


30

1



5

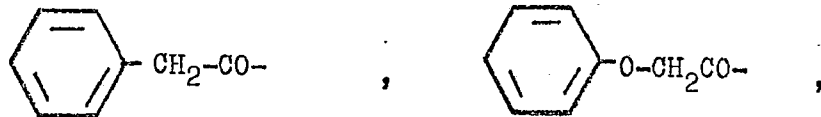


10

15

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

20



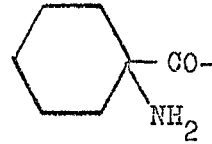
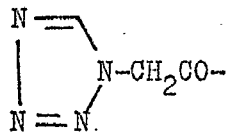
25



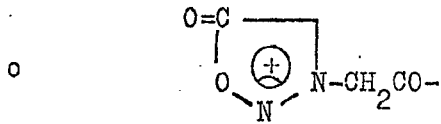
30



1



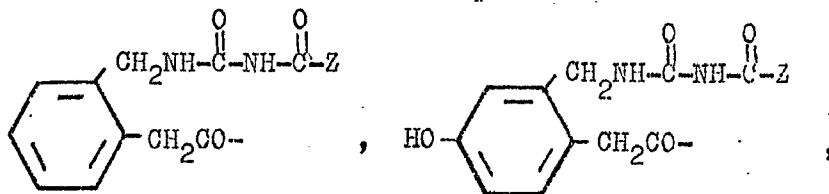
5



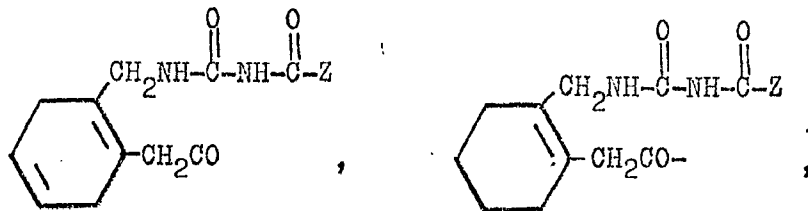
10

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

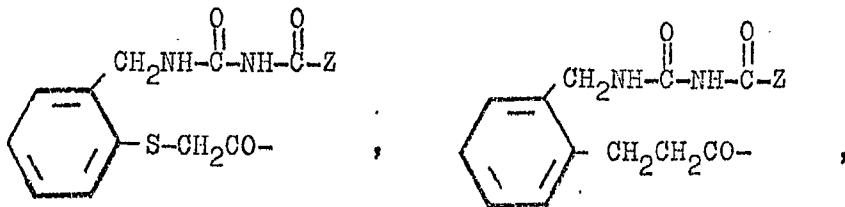
15



20

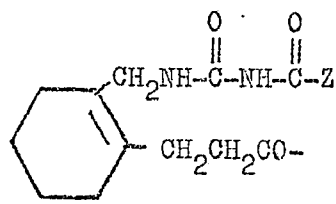
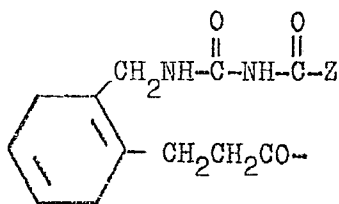


25



30

1

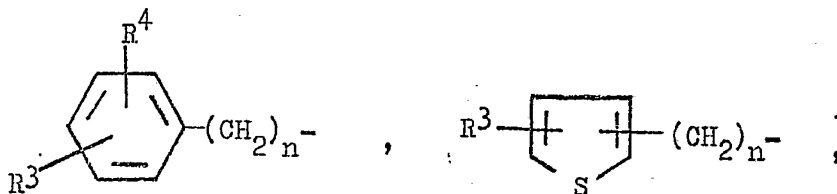


5

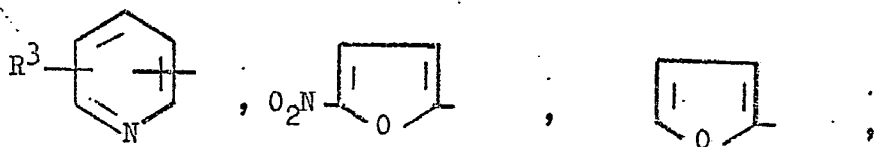
10

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

15

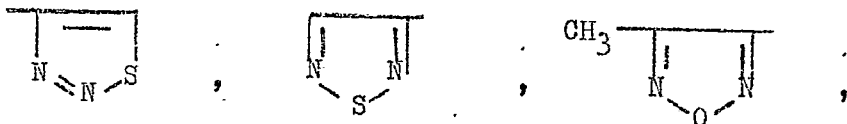


20

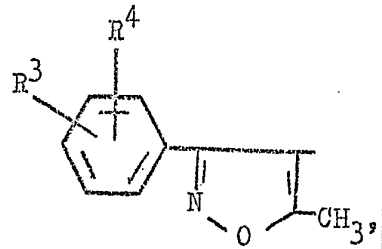
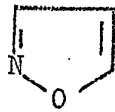
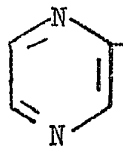


25

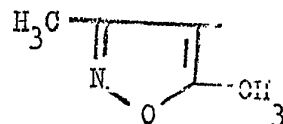
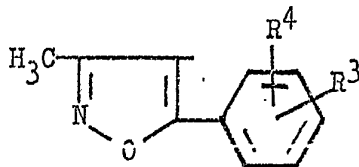
30



1



5



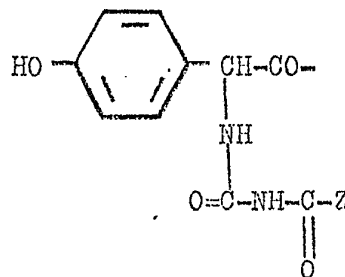
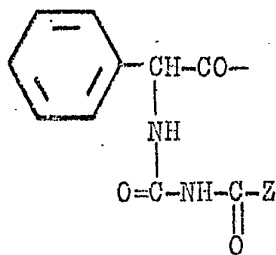
10

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

20

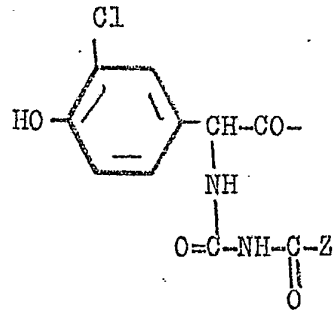
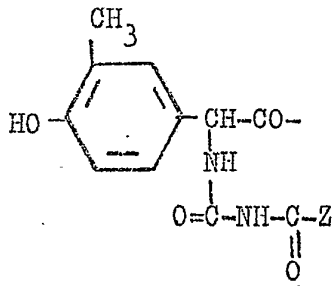
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de Fórmula I en configuración D en la cadena lateral 7, donde R^1 tiene la siguiente estructura:

25

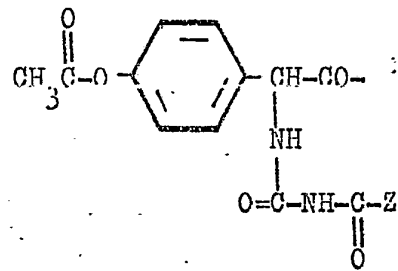
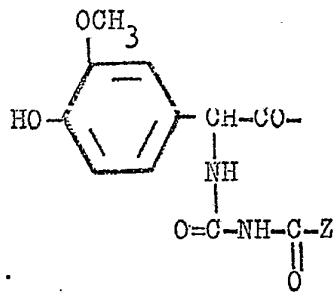


30

1

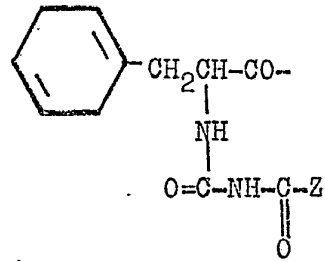
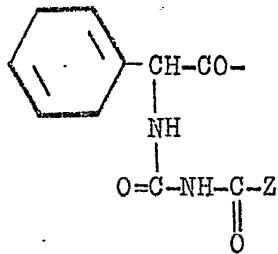


5

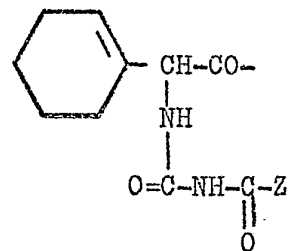
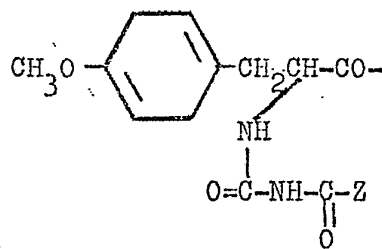


10

15

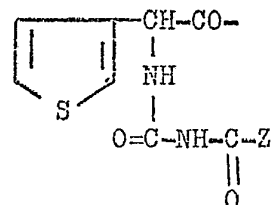
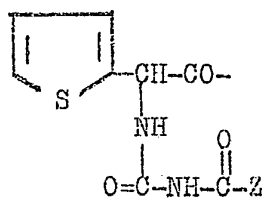


20



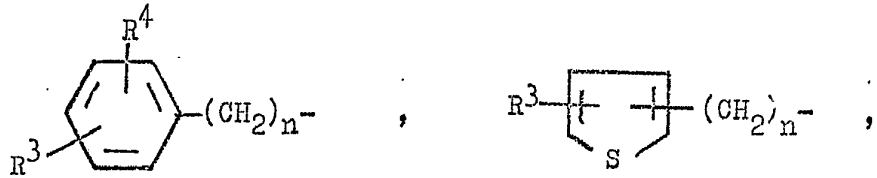
25

30

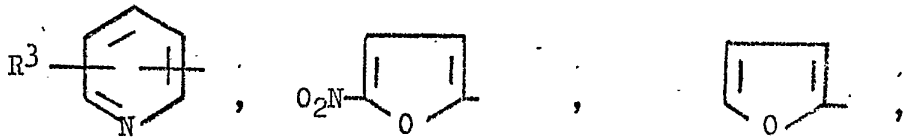


1 donde Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6
o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometi-
lo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de
carbono,

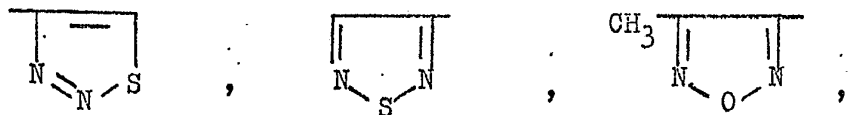
5



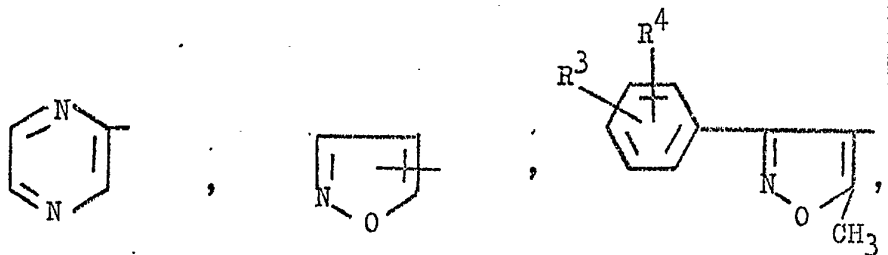
10



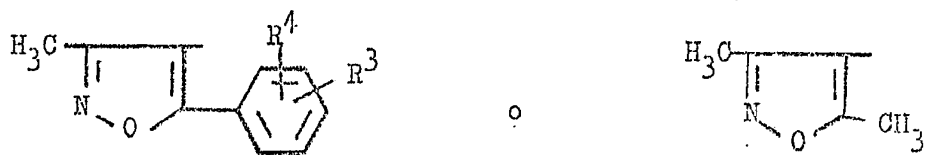
15



20



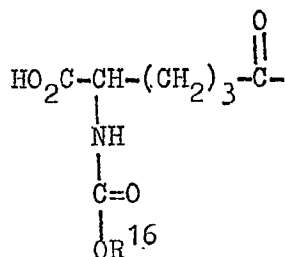
25



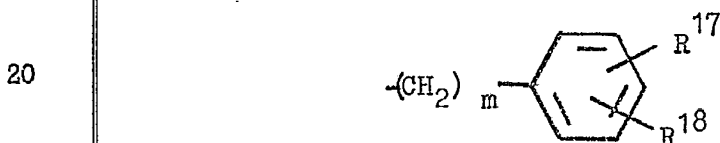
30

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

10 Otra realización preferida de la invención está cons-
tituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ tiene la
fórmula:



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

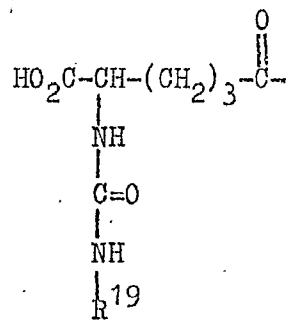


25 donde m es un número entero de 0 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son igual-
les o diferentes y cada uno de ellos representa H, Cl, Br,
F, NO₂, alquilo inferior o alcoxi inferior.

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

30

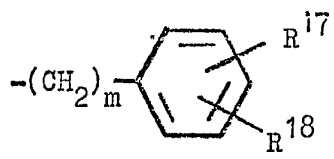
1



5

donde R¹⁹ es alquilo inferior o un grupo de fórmula

10

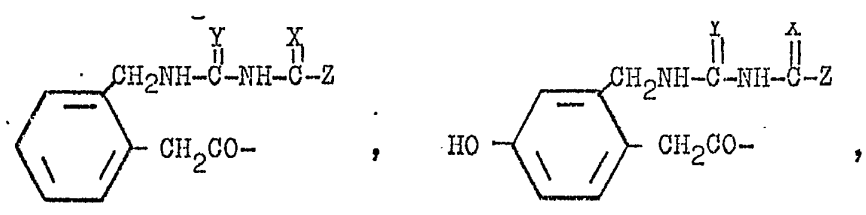


donde m es un número entero de 0 a 6 y R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y cada uno representa H, Cl, Br, F, NO₂, alquilo inferior o alcoxi inferior.

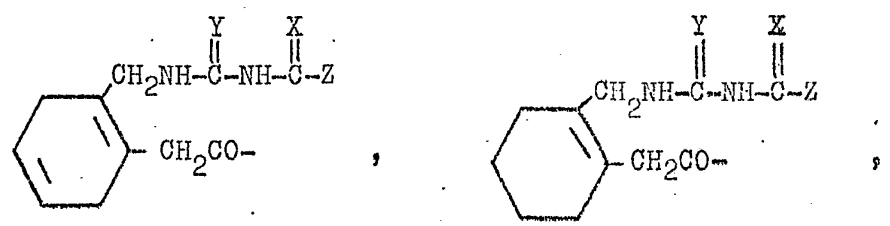
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I, donde R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o ,β,β,β-tricloroestilo y donde R¹ tiene la siguiente estructura:

20

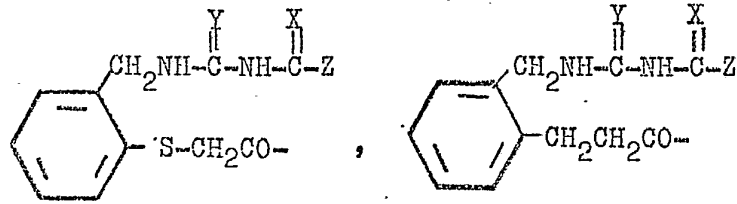


25

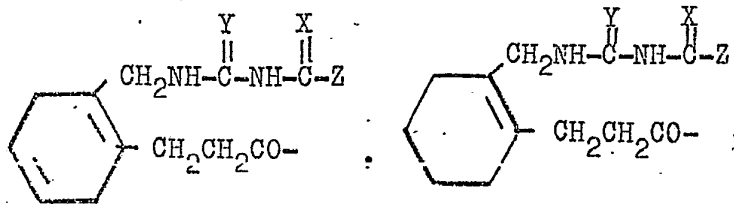


30

1



5



10

15

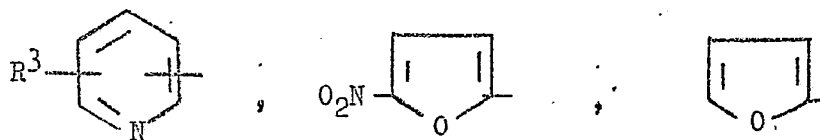
donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa amino, alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

20

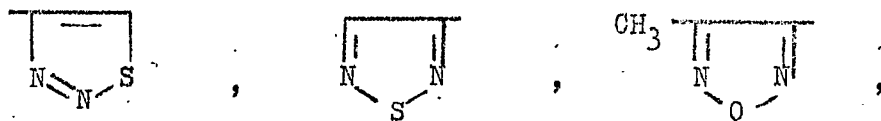
25



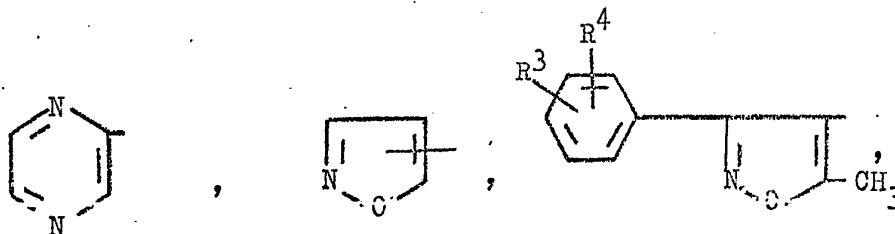
30



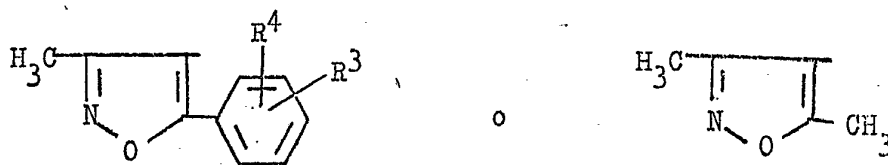
1



5



10



15

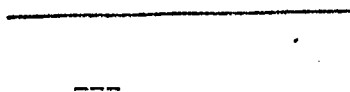
20

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

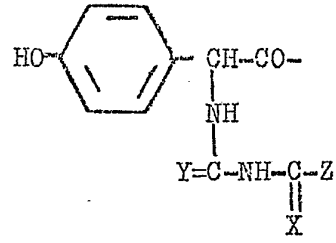
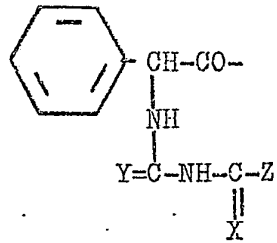
25

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β, β, β -tricloroetileno, está en la configuración D en la cadena lateral γ y R^1 tiene la estructura:

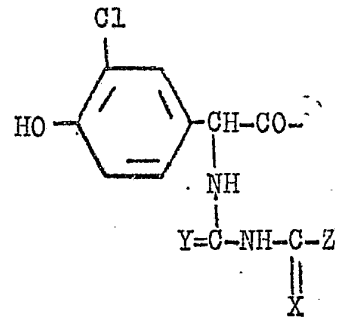
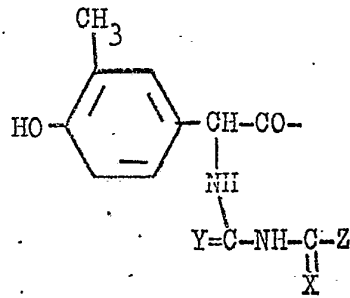
30



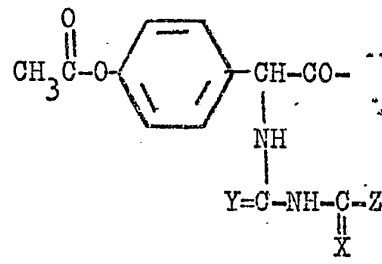
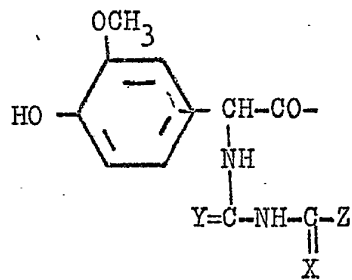
1



5

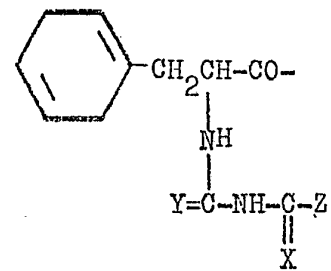
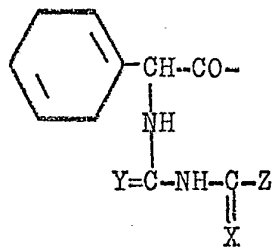


10

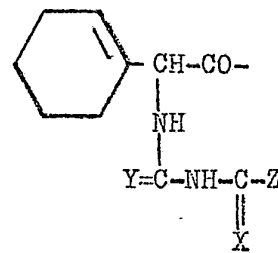
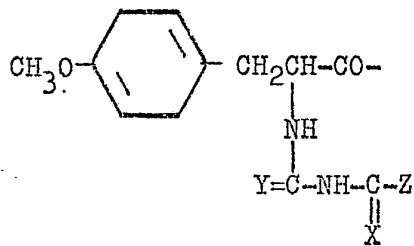


15

20



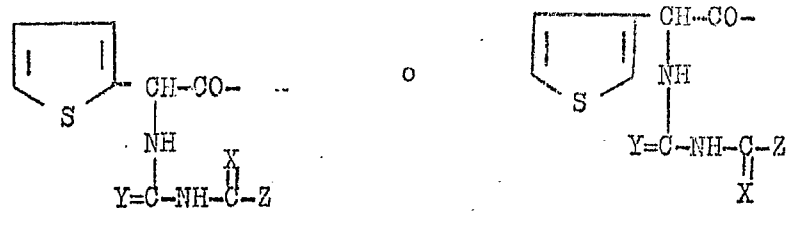
25



30

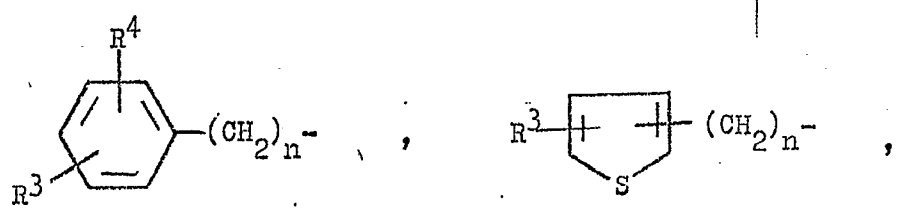
1

5

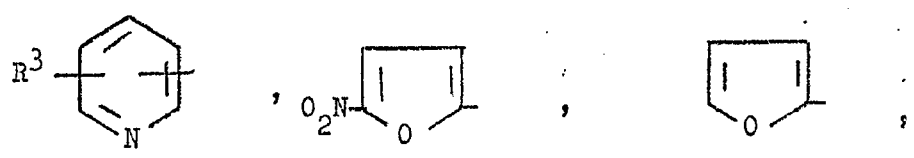


donde X representa oxígeno o imino, Y representa oxígeno o azufre y Z representa amino, alquilo inferior, cicloalquilo de 4,5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alqueno inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

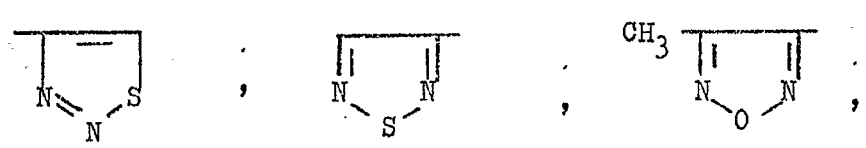
10



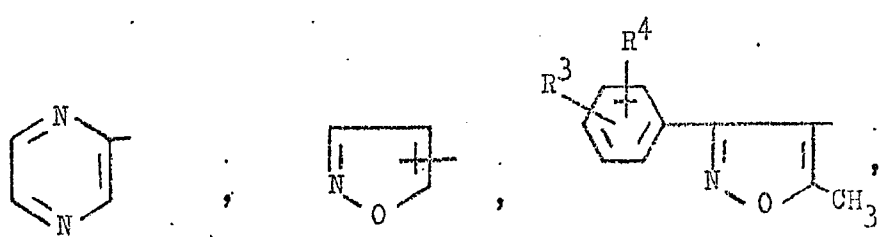
15



20

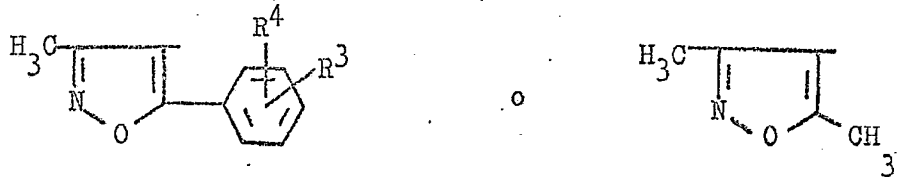


25



30

1



5

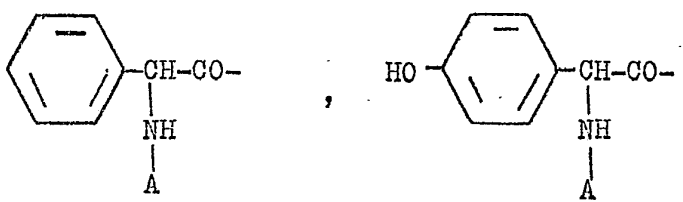
n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y cada grupo R³ y R⁴ es hidrógeno, nitro, dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil(inferior)oxi, alquilo inferior, alcoxi inferior, sulfamilo, cloro, yodo, bromo, flúor o trifluormetilo.

10

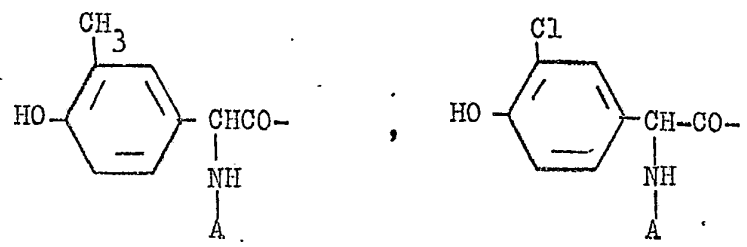
15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R⁴ tiene la configuración D en el átomo de carbono α y responde a la fórmula:

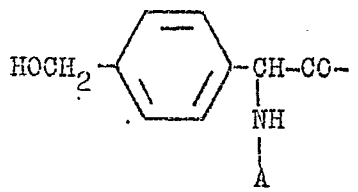
20



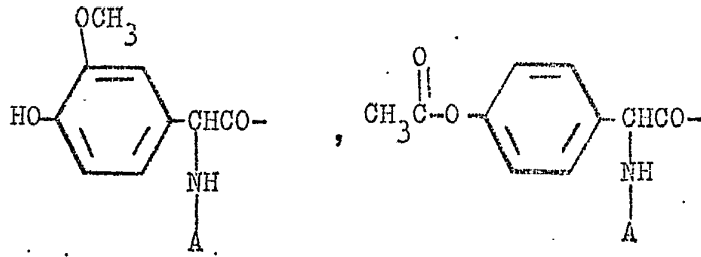
25



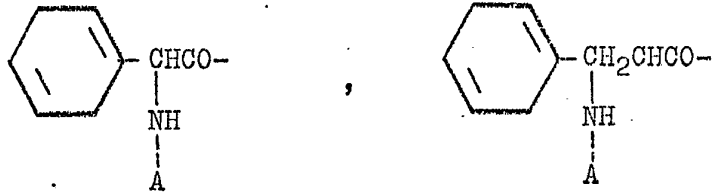
30



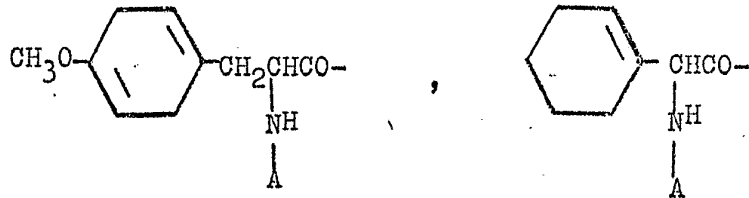
1



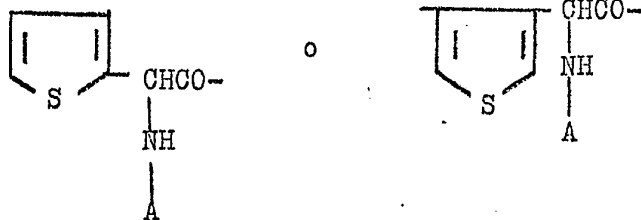
5



10

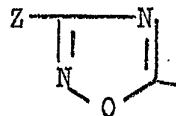


15



20

donde A representa

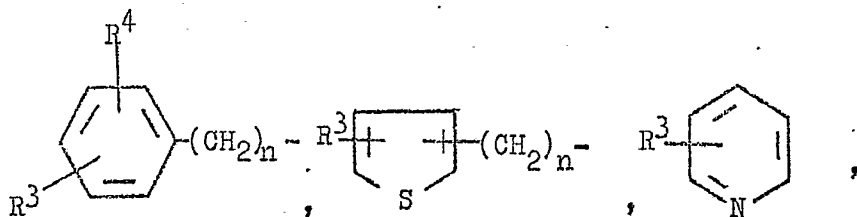


25

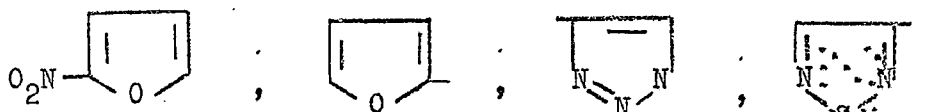
donde Z representa alquilo inferior, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, monohaloalquilo inferior, diclorometilo, triclorometilo, alquenilo inferior de 2 a 6 átomos de carbono,

30

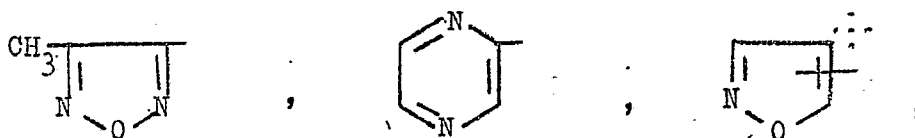
1



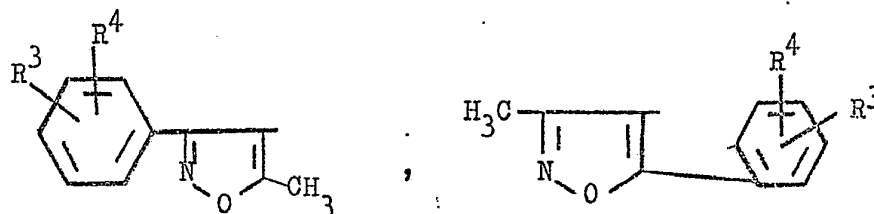
5



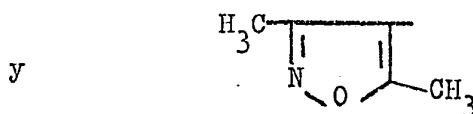
10



15



20



25

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

30

Otra realización preferida de esta invención está cons

1 tituída por los compuestos de fórmula I donde R^2 represen-
ta hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximeti-
lo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β, β, β -tricloroe-
tulo y R^1 representa:

5

fenilacetilo,

o-, m- y p-fluorfenilacetilo,

o-, m- y p-nitrofenilacetilo,

o-, m- y p-guanidinofenilacetilo,

10

o-, m- y p-acetoxifenilacetilo,

o-, m- y p-metoxifenilacetilo,

o-, m- y p-metilfenilacetilo,

o-, m- y p-hidroxifenilacetilo,

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

15

tien-2-acetilo,

tien-3-acetilo,

4-isoxazolilacetilo,

1-ciclohexenilacetilo,

1,4-ciclohexadienilacetilo,

20

piridilacetilo,

sidnonacetilo,

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

cianoacetilo,

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

25

m-aminopiridinioacetilo,

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

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

4-ciano-1,2,3-triazol-1-il-acetilo,

imidazol-(1)-acetilo,

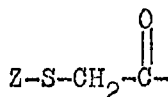
30

m- y p-aminometilfenilacetilo,

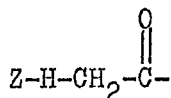
1 α -amino-2,4,6-cicloheptatrienil-acetilo,
alcoxi(inferior)carbonilacetilo,
cianoacetilo,
hexanoilo,
5 heptanoilo,
octanoilo,
butiltioacetilo,
trifluormetiltioacetilo,
aliltioacetilo,
10 fenoxiacetilo,
2-fenoxi-2-fenilacetilo,
2-fenoxipropionilo,
2-fenoxibutirilo,
benciloxicarbonilo,
15 2-metil-2-fenoxipropionilo,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

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

Otra realización preferida de esta invención está
15 constituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ es

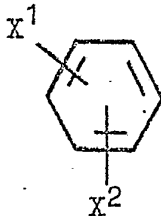


20 donde Z es aminoalquilo inferior, N-alquil(inferior)aminoalquilo(inferior), o N,N-dialquil(inferior)aminoalquilo(inferior);
o bien R¹ es



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

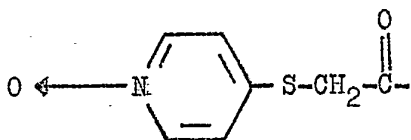
1 mo un grupo de fórmula



5

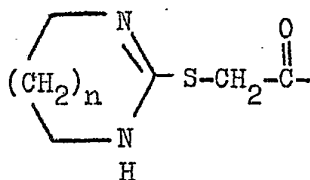
donde X¹ y X² son iguales o diferentes y están seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, trifluormetilo y fenilo; o bien R¹ es

10



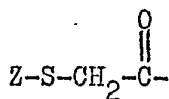
o bien R¹ es

15



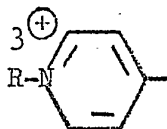
donde n es 1 o 2; o bien R¹ es

20

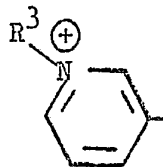


donde Z es un radical de fórmula

25



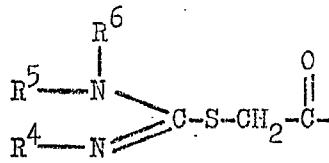
o



donde R³ es alquilo inferior, alqueno inferior, o alquino inferior; o bien R¹ es

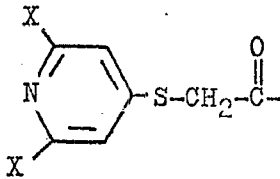
30

1



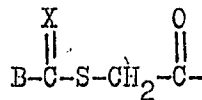
5

donde R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos alquilo inferior, alquinilo inferior, alquenilo inferior o cicloalquilo inferior y R⁵ puede ser también hidrógeno; o bien R¹ es



10

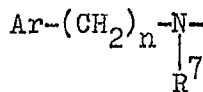
donde X es flúor o cloro; o bien R¹ es:



15

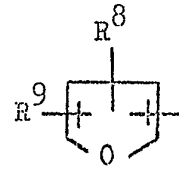
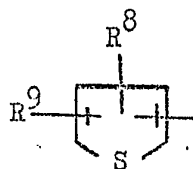
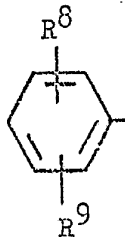
donde X es oxígeno o azufre; B representa dialquil(inferior) amino donde los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes, piperidino, metilpiperidino, dimetilpiperidino, pirrolidino, metilpirrolidino, dimetilpirrolidino, morfolino, metilmorfolino, dimetilmorfolino, N'-alquil(inferior)piperazino, N'-alquil(inferior)metilpiperazino,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

20



25

donde n es 0, 1, 2 o 3, R⁷ es alquilo inferior y Ar es un radical de fórmula

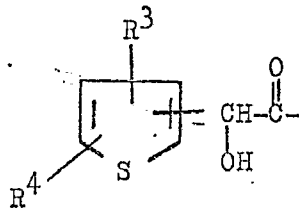


30



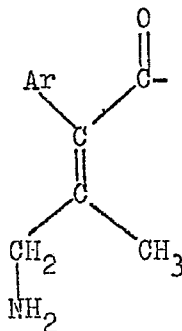
5 donde R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo inferior o alcoxi inferior.

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ responde a la fórmula:



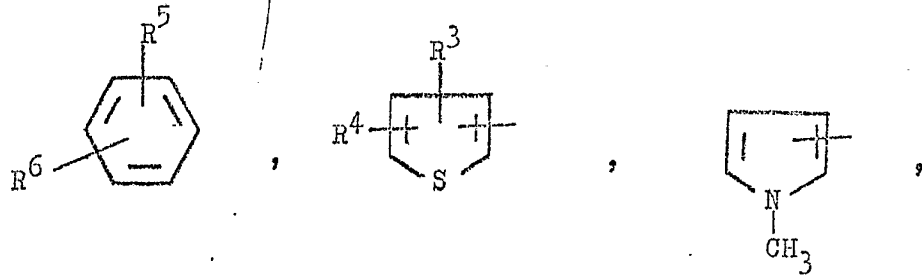
15 donde R³ y R⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, flúor, yodo, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, dialquil(inferior)amino, alcanoil(inferior)amino, alcanoil inferior o alquil(inferior)sulfonilo.

20 Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ responde a la fórmula:

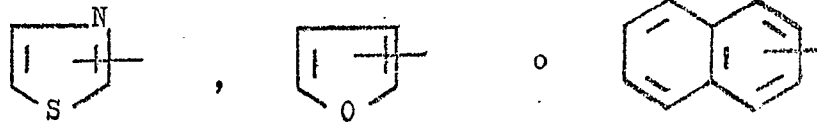


30 donde Ar es

1



5



10

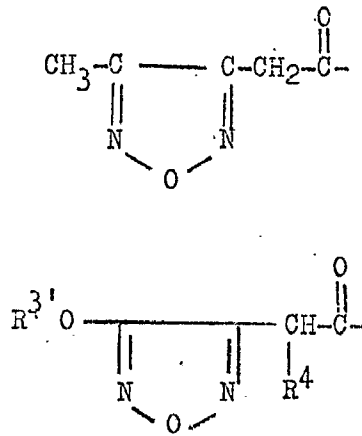
donde R⁵ y R⁶ son cada uno de ellos hidrógeno, flúor, cloro, metoxi o metilo y R³ y R⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, bromo o cloro.

15

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ es

20

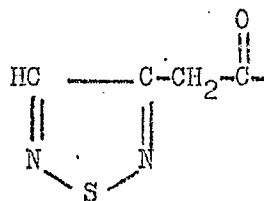
o bien R¹ es



25

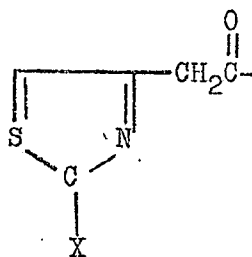
donde R^{3'} y R⁴ son cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; o bien R¹ es

30



1

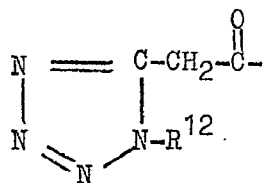
o bien R¹ es



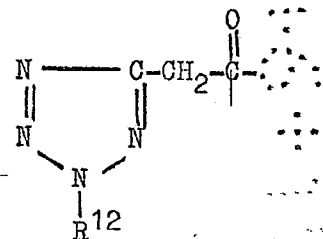
5

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

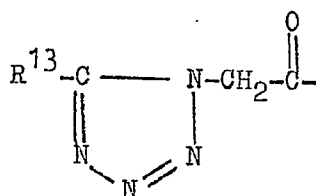
10



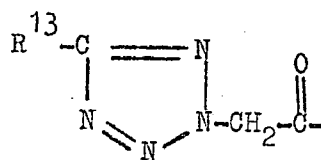
o



15



o

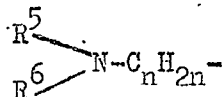


20

25

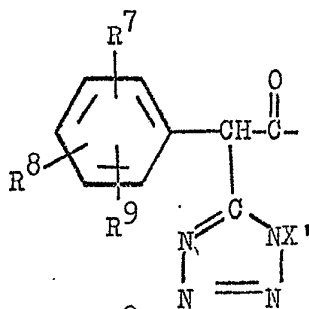
donde R¹² es hidrógeno o alquilo inferior; R¹³ es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, flúor, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil(inferior)tio, carboximetoxi, alquil(inferior)sulfonilo, fenilo, bencilo, fenoxi, benciloxi y radicales de fórmula

30

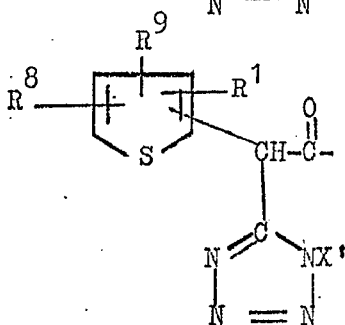


1 donde R^5 y R^6 representan cada uno de ellos hidrógeno, alqui-
lo inferior, fenilo, bencilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos
de carbono ambos inclusive y, cuando se toman junto con
5 $\geq N-$, constituyen un anillo heterocíclico seleccionado entre
el grupo formado por pirrolidino, piperidino, morfolino,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

10



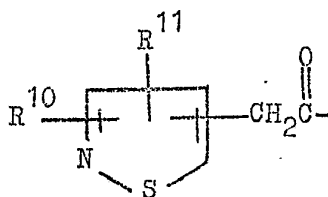
15



20

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

30

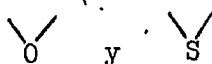


1 donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno de ellos un miembro se-
leccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bro-
mo, yodo y metilo.

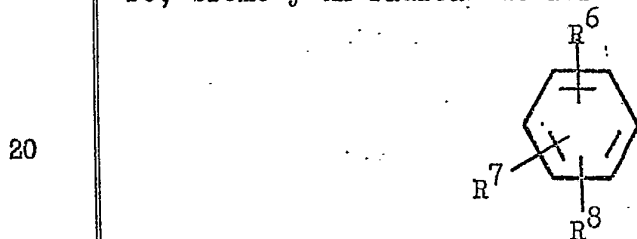
5 Otra realización preferida de esta invención está
constituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ es



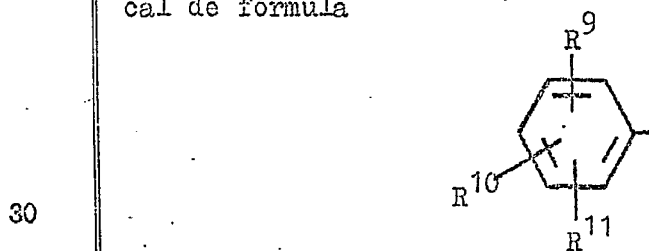
donde X es un radical divalente seleccionado entre el grupo
formado por



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

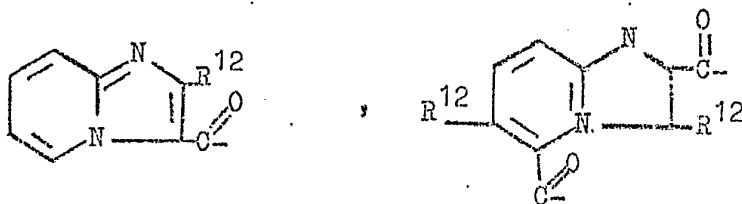
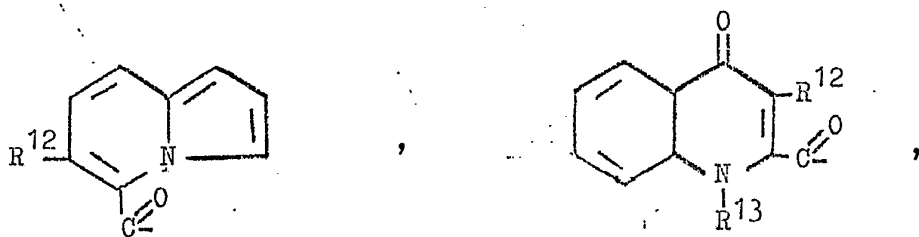
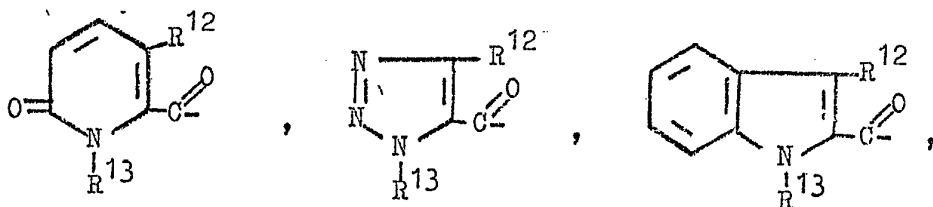
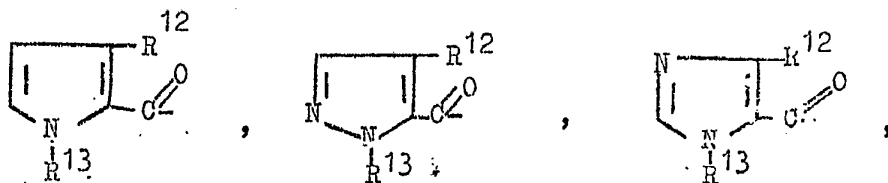


25 donde R⁶, R⁷ y R⁸ representan cada uno de ellos un miembro
seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor,
bromo y cloro y R⁵ representa un miembro seleccionado entre
el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y un radi-
cal de fórmula

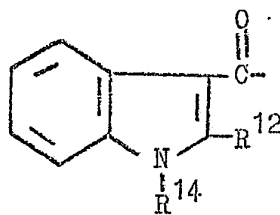
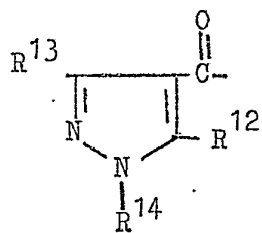


1 donde R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, bromo y cloro y, cuando están unidos entre sí formando un grupo benzo, R⁴ y R⁵ representan cada uno de ellos vinilo; o bien R¹ es

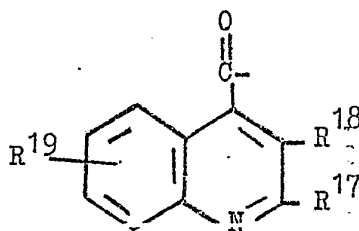
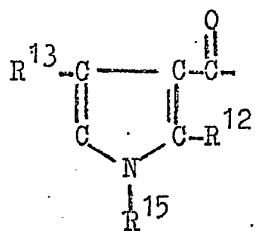
5



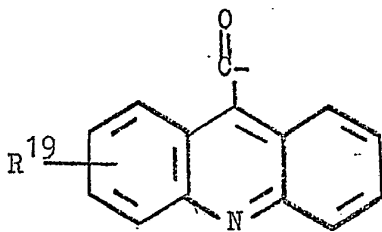
1



5



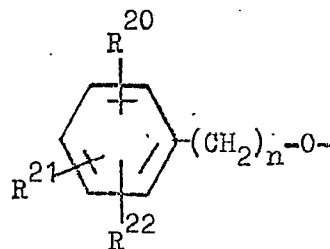
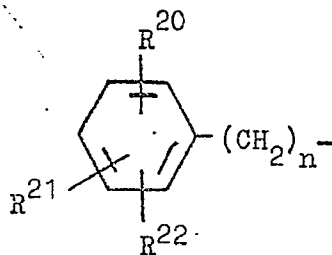
10



15

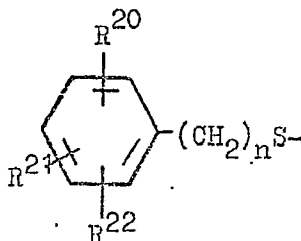
donde R^{12} y R^{13} representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)amino, cloro, bromo, yodo, flúor, hidroxilo, alquil(inferior)tio, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, alcoxi(inferior)carbonilo, mercapto, alquil(inferior)sulfonilo, alcanóilo inferior, alcanoil(inferior)oxi y los tres radicales de fórmulas:

25

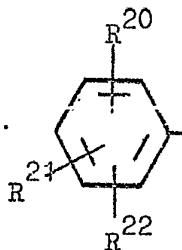


30

y



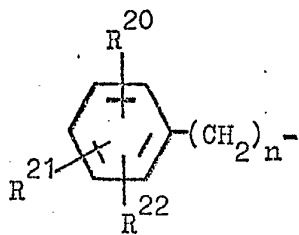
1 donde n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y R²⁰,
R²¹ y R²² representan cada uno de ellos un miembro seleccio-
nado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, bromo, clo-
ro, yodo, trifluorometilo, alquilo inferior, alcoxi inferior,
5 hidroxí, nitro y amino; R¹⁴ representa un miembro selecciona-
do entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y
un radical de fórmula



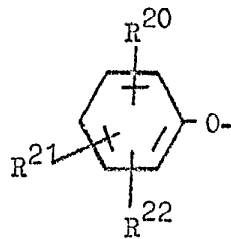
10

donde R²⁰, R²¹ y R²² tienen el significado dado anteriormen-
te; R¹⁵ representa un miembro seleccionado entre el grupo
formado por hidrógeno y alquilo inferior; R¹⁶ representa un
15 miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y
el grupo R¹² definido anteriormente; R¹⁷ y R¹⁸ representan
cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo for-
mado por alquilo inferior, alcoxi inferior, cloro, bromo, yo-
do, flúor, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo y los dos
radicales de fórmulas

20



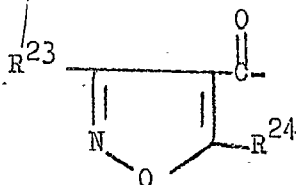
y



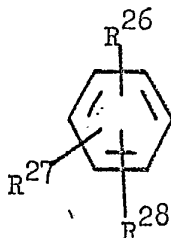
25

donde n es un número entero de 0 a 3 ambos inclusive y R²⁰,
R²¹ y R²² tienen el significado dado anteriormente; y R¹⁹ re-
presenta un miembro seleccionado entre el grupo formado por
hidrógeno y el grupo R¹⁷ definido anteriormente; o bien R¹ es

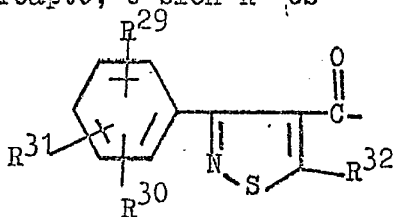
30



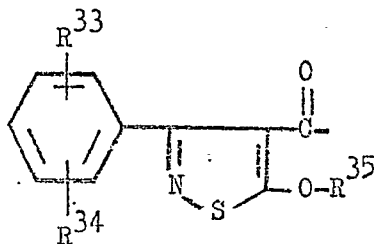
1
5
donde R²³ y R²⁴ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alquil- (inferior)tio, benciltio, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, bencilo, estirilo, feniletilo, fenilpropilo, furilo, tienilo, naftilo y un miembro seleccionado entre el grupo formado por un radical de fórmula:



10
15
donde R²⁶, R²⁷ y R²⁸ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, metilsulfonilo, ciano, dialquil(inferior)amino y metilmercapto; o bien R¹ es

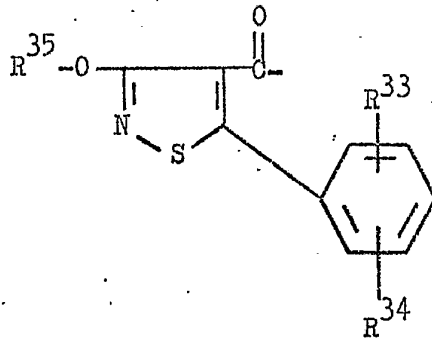


20
25
donde R²⁹, R³⁰ y R³¹ representan hidrógeno, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, flúor, metilsulfonilo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior y R³² representa alquilo inferior; o bien R¹ es



1

o



5

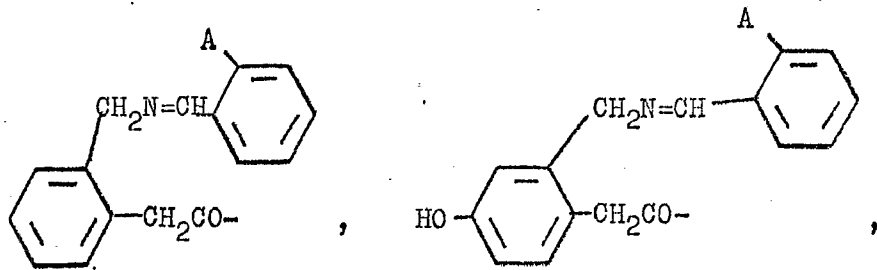
donde R³³ y R³⁴ son cada uno de ellos hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alquilo inferior, alcoxi inferior o trifluormetilo y R³⁵ representa alquilo inferior.

10

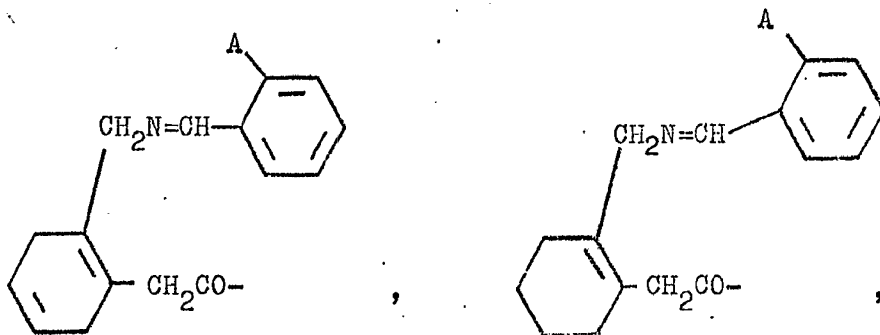
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R² es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β, β, β-tricloroetilo y R¹ tiene la estructura

15

20

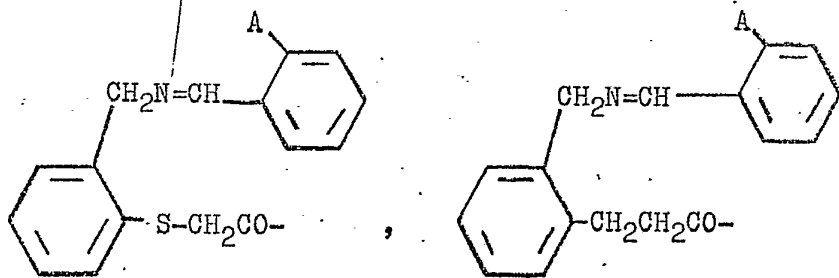


25



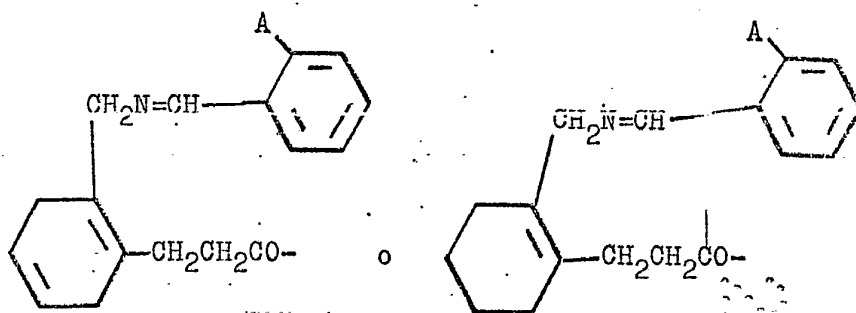
30

1



5

10



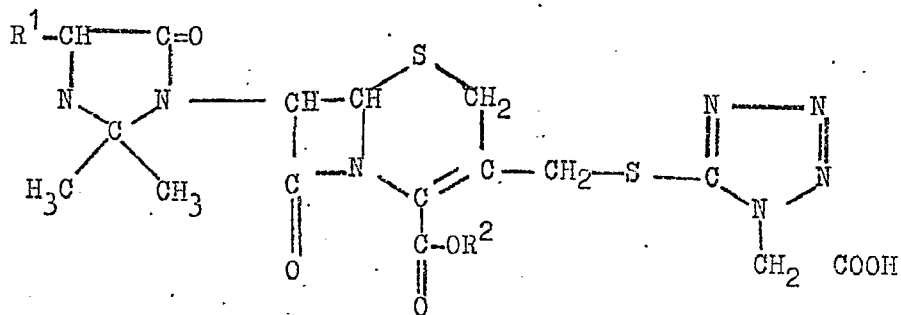
15

20

donde A es -H o -OH.

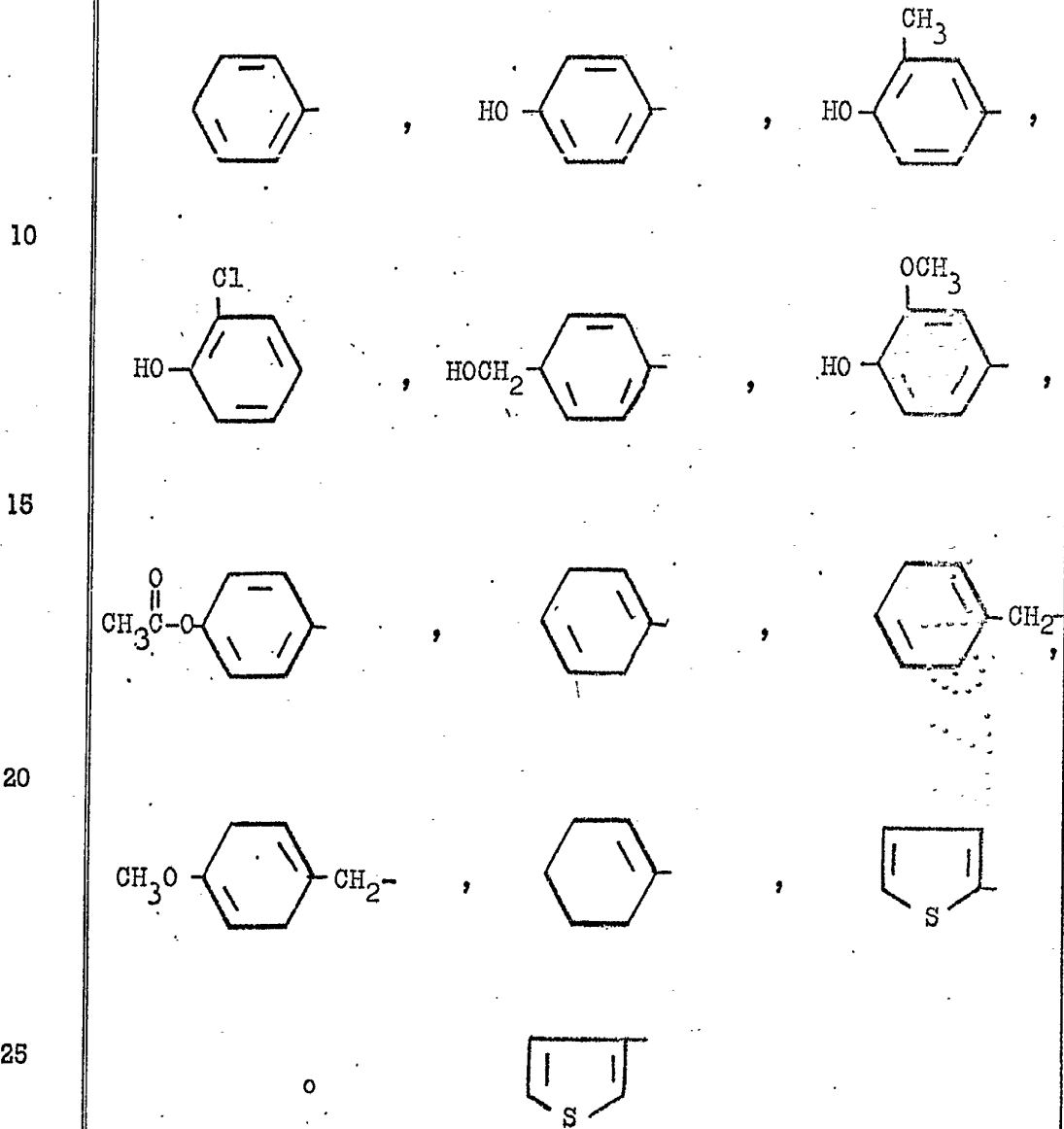
Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula

25



30

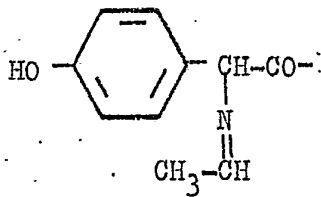
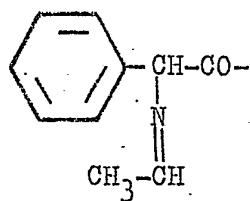
1 donde R^3 es H o metoxi, n es un número entero de 1 a 9 ambos
inclusive, R^2 es hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo,
metoximetilo, acetonilo, fenacilo, p-nitrobencilo o β,β,β -tri
5 cloroetilo, encontrándose en la configuración D en la cadena
lateral 7, donde R^1 tiene la estructura



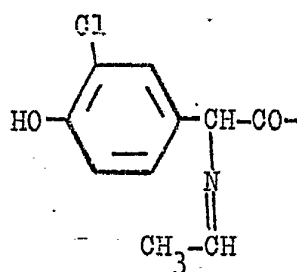
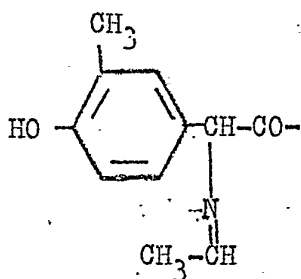
Otra realización preferida de esta invención está
constituída por los compuestos de fórmula I donde R^2 es
hidrógeno, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, metoximetilo,

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

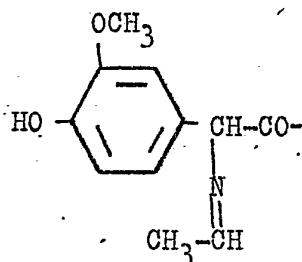
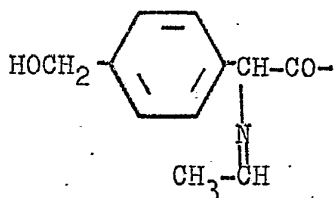
5



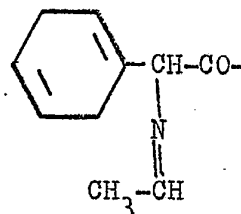
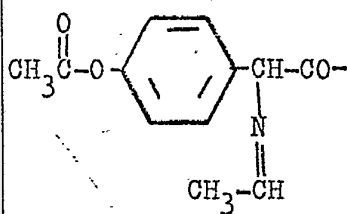
10



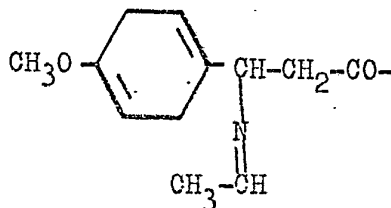
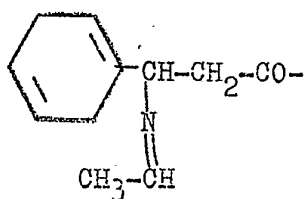
15



20

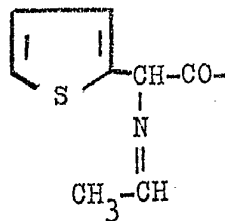
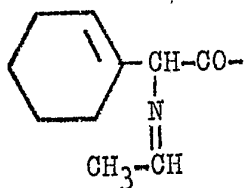


25

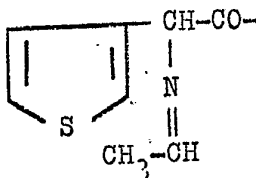


30

1



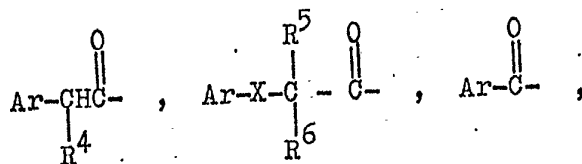
5



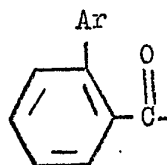
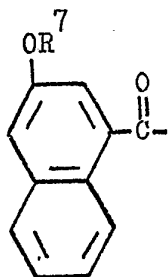
10

Otra realización preferida de esta invención está constituida por los compuestos de fórmula I donde R¹ responde a las fórmulas:

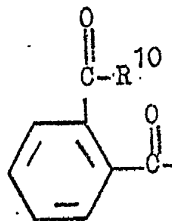
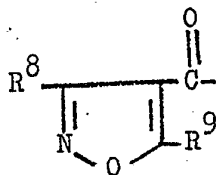
15



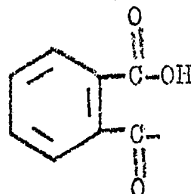
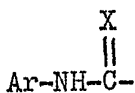
20



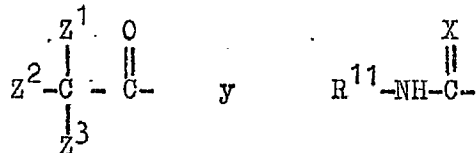
25



30



1



5

10

15

20

25

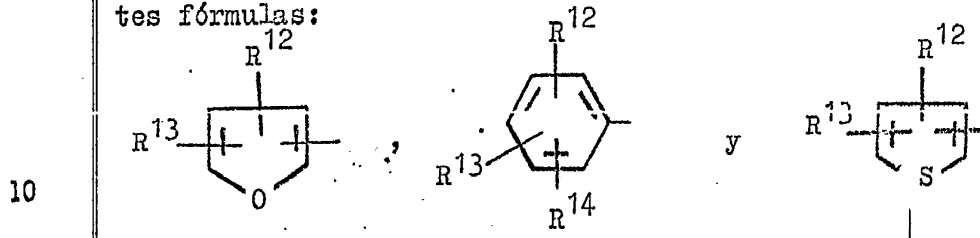
30

donde R⁴ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, amino, carbobenzoxiamino, fenilo, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, alcanoil(inferior)oxi y alcoxi inferior; X representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por oxígeno y azufre; R⁵ y R⁶ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo y alquilo inferior; R⁷ representa alquilo inferior; R⁸ y R⁹ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, alquil(inferior)tio, benciltio, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, furilo, tienilo, naftilo y Ar-; R¹⁰ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, cicloalquilamino de 3 a 7 átomos de carbono inclusive, alilamino, dialilamino, fenilalquil(inferior)amino, morfolino, alquil(inferior)amino, pirrolidino, alquil(inferior)pirrolidino, dialquil(inferior)pirrolidino, N,N-hexametilenimino, piperidino, alquil(inferior)piperidino, dialquil(inferior)piperidino, 1,2,5,6-tetrahidropiridino, N-alquil(inferior)piperazino, N-alquil(inferior)piperazino, N-fenilpiperazino, N-alquil(inferior)alquil(inferior)piperazino, N-alquil(inferior)-di-alquil(inferior)piperazino, furfurilamino, tetrahydrofurfurilamino, N-alquil(inferior)-N-furfurilamino, N-alquil-N-anilino y alcoxi(inferior)anilino; Z¹, Z² y Z³ representan cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo infe-

1 rior y Ar-; R¹¹ representa un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior, cicloalquilo inferior, naftilo, bencilo, fenetilo y

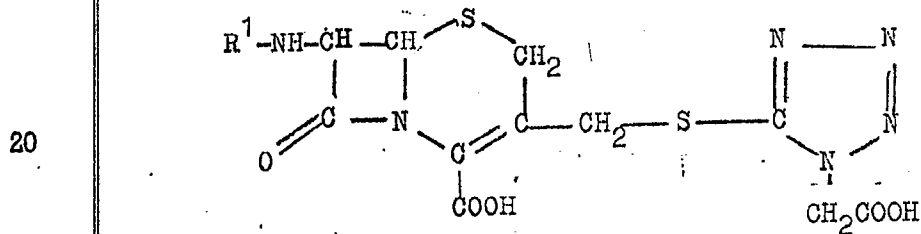


y Ar representa un radical monovalente de una de las siguientes fórmulas:

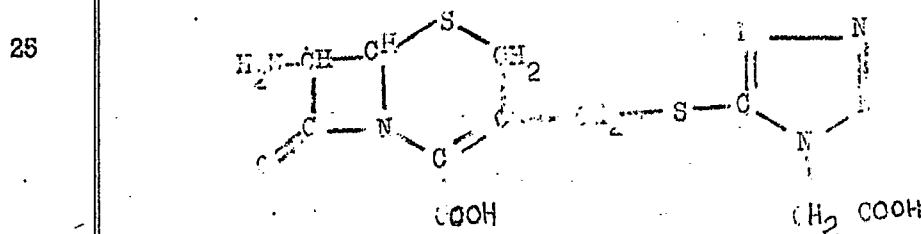


15 donde R¹², R¹³ y R¹⁴ son cada uno de ellos un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, fenilo, alquilo inferior y alcoxi inferior, pero solamente un grupo R puede representar fenilo.

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



25 donde R¹ es acilo; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



o una sal, un éster fácilmente hidrolizable o una base de Schiff con benzaldehído o salicilaldehído del mismo (in-

1 cluidos, aunque no limitándose a ellos, los compuestos de
la patente estadounidense 3.284.451 y de la patente britá-
nica 1.229.453 y cualquiera de los ésteres silícicos des-
critos en la patente estadounidense 3.249.622 para uso con
5 el ácido 7-aminopenicilánico y empleados en la patente bri-
tánica 1.073.530 y especialmente los ésteres pivaloiloxi-
metílico, acetoximetílico, metoximetílico, acetónico,
fenacílico, p-nitrobencílico, β , β , β -tricloroetílico, 3-
ftalidílico y 5-indanílico), con un cloruro de ácido mono-
10 carboxílico orgánico o un equivalente funcional del mismo
como agente acilante.

Estos equivalentes funcionales son los correspondien-
tes anhídridos, incluidos los anhídridos mixtos y especialmen-
te los anhídridos mixtos preparados a partir de ácidos más
15 fuertes, tales como los monoésteres alifáticos inferiores del
ácido carbónico o de los ácidos alquil y arilsulfónicos y de
ácidos con mayor impedimento estérico como el ácido difenil-
acético. Un anhídrido especialmente útil es un N-carboxianhí-
drido (también denominado anhídrido de Leuch; véanse las
20 patentes estadounidenses 3.080.356 y 3.206.455), incluidos,
aunque no limitándose a ellos, el carboxianhídrido del ácido
D-mandélico (patente estadounidense 3.167.549) o el correspon-
diente carboxianhídrido del ácido D-mandélico sustituido. Ade-
más, puede utilizarse una azida o un éster o tioéster activos
25 (v.g. con p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, ácido
tioacético) o en ácido propiamente dicho puede ser copulado
con el compuesto II después de hacer reaccionar primero dicho
ácido libre con cloruro de N,N'-dimetilcloroformiminio [véase
la patente británica 1.008.170 y Novak y Weichet, Experientia
30 XXI, 6, 360 (1965)] o mediante el uso de enzimas o de un N,N'-

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

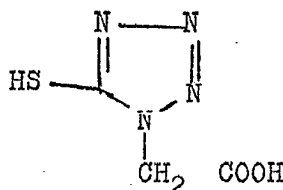
1 Precipita el subproducto imidazol que puede ser separado y
la imidazolida aislada, pero esto no es esencial. Los métodos
para llevar a cabo estas reacciones y producir una cefalospo-
rina y los métodos utilizados para aislar la cefalosporina
5 así producida son conocidos en la técnica.

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

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

30 Un procedimiento adicional de esta invención comprende

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



y después separando el grupo protector si
hay alguno presente, por ejemplo sobre un grupo α -hidróxi
o α -amino o similar o sobre el grupo carboxilo o sobre ambos
tipos de grupos. El desplazamiento de este grupo 3-acetoxi
15 con el tiol puede ser realizado en solución, por ejemplo en
agua o en acetona acuosa, a una temperatura como mínimo igual
a la temperatura ambiente y preferiblemente entre unos 50 y
100°C, en presencia de una base suave como bicarbonato sódico,
v.g. preferiblemente cerca de la neutralidad, por ejemplo a
20 pH alrededor de 6. Es preferible emplear un exceso del tiol.
El producto de reacción se aísla mediante acidulación cuidado-
sa de la mezcla de reacción, seguido de extracción con un di-
solvente orgánico no miscible con agua. Para proporcionar
algunos ejemplos específicos con fines ilustrativos pero no
25 limitativos, se preparan ácidos D-mandelamido-cefalosporáni-
cos sustituidos o no sustituidos, por los procedimientos des-
critos general o específicamente en J. Med. Chem. 17(1), 34-41
(1974) y las referencias allí citadas. Como ya se ha dicho,
la preparación de otros muchos ácidos 7-acilamidocefalosporá-
nicos está descrita en la bibliografía de patentes y cientifi-
30

1 ca, v.g. en la patente estadounidense Clase 260-243C.

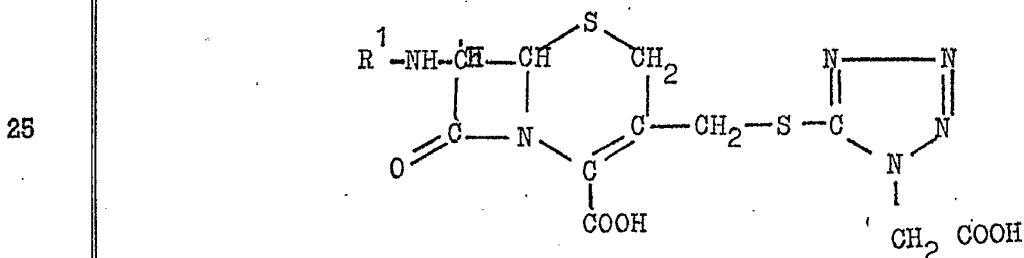
5 Cuando el ácido carboxílico orgánico contiene un grupo funcional como amino o hidroxilo, con frecuencia es deseable bloquear (o proteger) primero el grupo amino o hidroxilo, después efectuar la reacción de copulación y finalmente someter el compuesto resultante a eliminación química del grupo protector,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

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

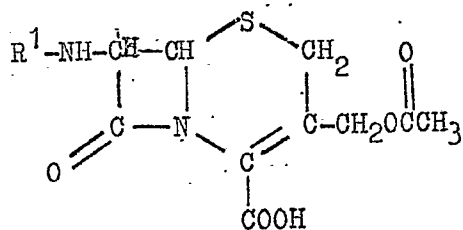
1 916.204, 916.205, 916.488, 918.169, 920.176, 920.177,
2 920.300, 921.513, 922.278, 924.037, 925.281, 931.567,
3 932.644, 938.066, 938.321, 939.708, 940.488, 943.608 y
4 944.417; en numerosas patentes belgas, por ejemplo: 593.222,
5 595.171, 597.857, 602.494, 603.703, 609.039, 616.419 y
6 617.187 y en las solicitudes de patentes sudafricanas, v.g.
7 60/2882, 60/3057, 60/3748, 61/1649, R61/2751, 62/54, 62/4920,
8 63/1612 y 63/2423.

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

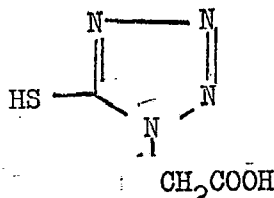
19 Esta invención, por lo tanto, también proporciona el
20 procedimiento para la producción de los agentes antibacteria-
21 nos de estructura



31 donde R¹ es acilo; cuyo procedimiento consiste en hacer
32 reaccionar un compuesto de fórmula:

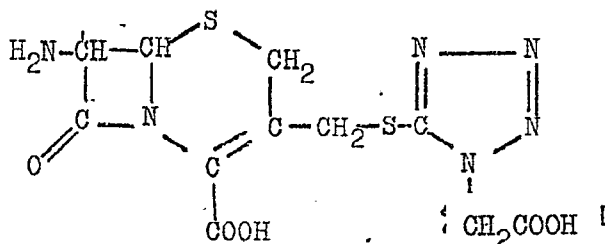


donde R¹ es acilo (incluida la propia cefalosporina C) con un compuesto de fórmula



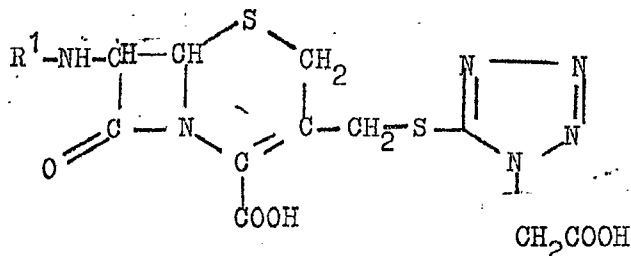
En el caso de los compuestos con un grupo amino sustituido en la cadena lateral 7, con frecuencia es deseable preparar primero el compuesto que contiene un grupo amino no sustituido (libre o primario) y después hacer reaccionar ese producto con el reactivo apropiado para formar productos finales del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

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



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

5



10

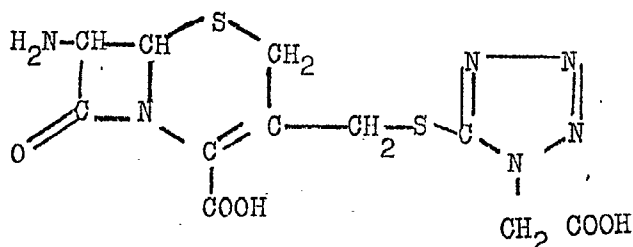
donde el grupo acilo (R¹) es uno de los definidos anterior-
mente en los epígrafes xiv, xv, y xvi, convirtiendo dicho
reactivo, preferiblemente en forma siliada, en un imino-
cloruro (por ejemplo con PCl₅) y después en un iminoéter
(por ejemplo con metanol) y a continuación en el producto
deseado por hidrólisis (por ejemplo con agua). Los deta-
lles de la marcha de estas reacciones son conocidos en la
técnica y están descritos, por ejemplo, en las patentes es-
tadounidenses 3.575.970 y 3.573.295 y 3.573.296

15

20

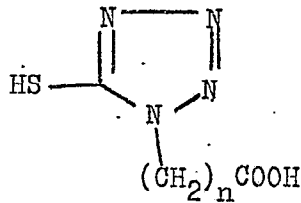
Esta invención también proporciona un procedimiento pa-
ra la producción de los nuevos y valiosos intermedios de es-
tructura:

25



30

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar el ácido
7-aminocefalosporánico o una sal o éster fácilmente hidro-
lizable o una base de Schiff del mismo, con un compuesto
de fórmula



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

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

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

20
25
30

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

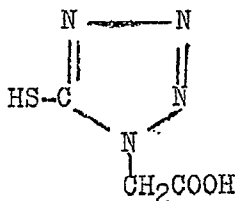
Los ésteres preferidos de las cefalosporinas de esta in-
vención son los ésteres pivaloiloximetílico, acetoximetílico,
metoximetílico, acetónílico y fenacílico. Todos ellos son
intermediarios útiles en la producción de la cefalosporina
10 con un grupo carboxilo libre y los tres primeros también son
de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

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

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

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

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



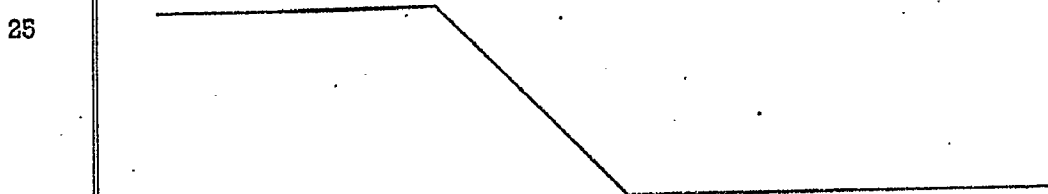
1 cuyo procedimiento consiste en formar en un disolvente anhi-
dro el derivado de litio de un tiol de fórmula



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

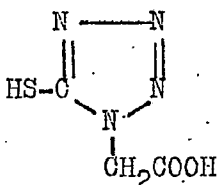


15 En el tratamiento de las infecciones bacterianas en
el hombre, los compuestos de esta invención se administran
parenteral u oralmente en una proporción de alrededor de 5
a 200 mg/kg/día y preferiblemente alrededor de 5 a 20 mg/kg/
día en dosis fraccionadas, v.g. 3 a 4 veces al día. Se admi-
nistra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



MATERIALES DE PARTIDA

A. 1-Carboximetil-5-mercaptotetrazol



a) Recristalización de 1-metil-5-mercaptotetrazol

Procedimientos:

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

2. La solución caliente (50-60°) se filtra rápidamente a vacío a través de un embudo Buchner caliente (14 cm, papel SS nº 604 conteniendo 1/4 a 1/3" (6,3 a 8,4 mm) de auxiliar de filtración compactado ("Supercel")). La torta del filtro se lava con 50 ml de cloroformo a 50-60°C que se agrega al filtrado.

3. El filtrado se enfría hasta aproximadamente 0-5°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas. Los cristales que se han formado se recogen por filtración a 0-5°C y se lavan con 60 ml de cloroformo a 0-6°C que se añade al filtrado. Los cristales (fracción A) se secan al aire a 37-45°C durante 18 horas.

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

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

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

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

Procedimiento:

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

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

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

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

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

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

1 y no más de +20°C.

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

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

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

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

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

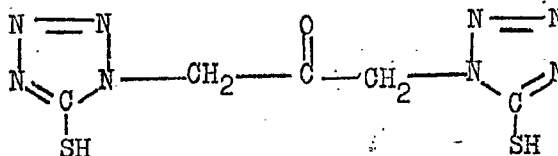
25 12. Los cristales contenidos en el matraz se hierven con 300 ml de cloroformo durante 2 minutos aproximadamente. La suspensión caliente (50-60°C) se filtra a vacío a través de un embudo Buchner caliente (11 cm de papel SS-604). Los cristales se lavan con unos 75 ml de cloroformo a 50°C. Los cristales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

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

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

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

10



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

15

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

20

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

25

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

30

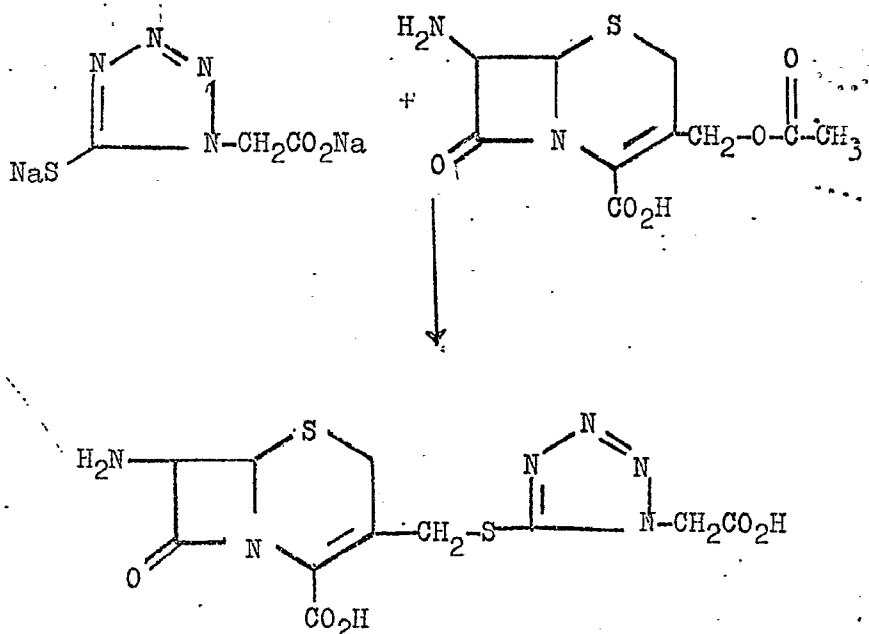
18. La mezcla se filtra en caliente (50-60°C) a través
de un embudo Buchner caliente (11 cm de papel SS nº 604). Los
cristales se lavan con 75 ml de etanol a 50°C.

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

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

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

15



30

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

1 nocefalospóránico y 300 ml de una solución reguladora de fosfato 0,1M a pH 6,4 (20,7 g de fosfato sódico monobásico. $1H_2O$ + 8,5 g de fosfato sódico dibásico, anhidro, c.s. hasta 2 litros).

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

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

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

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

6. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo a $5^{\circ}C$.

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

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

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

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

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

1 de n-propanol, con rápida agitación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15

IR: ν_{max} nujol 1630, 1520, 1380, 1356 cm⁻¹

RMN: δ D₂O + K₂CO₃ 2,72 (4H, s, H₂C=C), 3,01 (2H, s, CH₂CO), 3,20 (2H, s, CH₂-N), 5,78 (2H, s, H=C).

Análisis para C₉H₁₃NO₂:

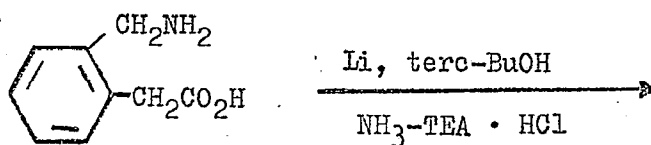
20

Calculado : C, 64,65; H, 7,84; N, 8,38

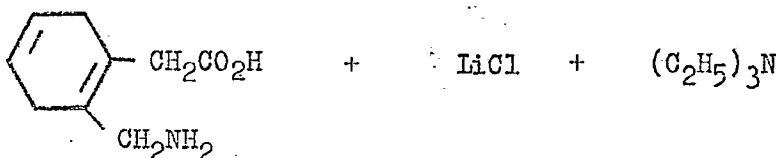
Encontrado: C, 64,77; H, 8,06; N, 8,44

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

25



30



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

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

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

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

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

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

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

30

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

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

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

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

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3370, 1715, 1640, 1530, 1280, 1160 cm^{-1} .

RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,45 (9H, s, t-Bu-H), 2,73 (4H, s,

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

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

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

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

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

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

15 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3450, 1730, 1660, 1510 cm⁻¹
RMN : $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ 1,58 (9H, s, t-Butil-H), 1,50-1,90 (4H, m, -CH₂-), 1,90-2,20 (4H, m, H metilénico alílico), 3,18 (3H, s, CH₂-CO), 3,78 (2H, d, 6Hz, CH₂-N), 5,00 (1H, s, ancho, NH), 8,98 (1H, s ancho, COOH).

20 Análisis para C₁₄H₂₃NO₄:
Calculado : C, 62,43; H, 8,61; N, 5,20
Encontrado : C, 62,12; H, 8,77; N, 5,37

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

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

1 se 3.813.390.

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

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

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

Análisis para $C_9H_{11}NO_3$:

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

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

Encontrado, corregido para 2,34 % de H₂O:

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

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

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

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

15

Análisis para $C_{11}H_{12}NO_4Cl.H_2O$:

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

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

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

20

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

25

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

30

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

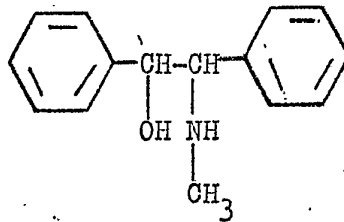
1 último se recoge por filtración y se seca a vacío sobre pen-
tóxido de fósforo dando 0,9 g (36,1 %) de D-(-)-N-cloroace-
til-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina, p.f. 170-172°,
5 $[\alpha]_D^{24} = 185,9^\circ$ (c = 1, 95 % EtOH). Los espectros infrarrojo
y de resonancia magnética nuclear concuerdan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

Análisis para $C_{11}H_{12}NO_4Cl$:

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

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

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



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

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

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

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

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

Análisis para $C_9H_{11}NO_3$:

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

Encontrado: C, 58,62; H, 5,49; N, 7,78; H_2O 1,46

Encontrado, corregido para 1,46 % de H_2O :

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

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

20 A una suspensión de 7,2 g (0,0397 moles) de D-(-)-2-
(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina y 3,2 g (0,08 moles) de
óxido magnésico en polvo, agitado en 100 ml de dioxano al
50 % a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 9,7 g
(0,068 moles) de terc-butoxicarbonilazida. Después la mezcla
de reacción se calienta a 42-45° bajo atmósfera de nitróge-
25 no durante 19 horas. Luego la mezcla se diluye con 100 ml
de agua de hielo. La solución se cubre con acetato de etilo
y se filtra para eliminar algo de materia insoluble que se
ha separado. La fase acuosa del filtrado se separa y se ex-
trae dos veces más con acetato de etilo. Después la solución
acuosa se ajusta a pH 5,0 con ácido fosfórico al 42 % y se
30 extrae cinco veces con acetato de etilo. Los extractos orgá-

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

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

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

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

Análisis para $C_9H_{11}NO_4$:

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

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

Encontrado, corregido para 1,13 % de H₂O:

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

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

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

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

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

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

Análisis para $C_{10}H_{13}NO_4$:

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

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

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

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

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

1 cla se extrae con 400 ml de CHCl_3 . La fase de CHCl_3 se extrae
dos veces con 100 ml cada vez de HCl 1N. Los extractos en
HCl combinados se concentran brevemente para separar el
 CHCl_3 residual y se calientan a reflujo durante una hora.

5 La solución se concentra hasta pequeño volumen haciendo que
cristalice la sal hidrocioruro del aminoácido. El producto se
recoge por filtración y se recrystaliza en 50 ml de HCl 1N.

10 Una solución del producto en 200 ml de agua se ajusta a pH
4,5 (NaOH). La mezcla se calienta casi a ebullición y se de-
ja enfriar para precipitar D-(-)-2-(3'-metoxi-4'-hidroxife-
nil)glicina en forma de cristales aciculares esponjosos. Des-
pués de enfriar durante la noche, el producto se recoge por
filtración, se lava escasamente con agua y metanol y se seca
a 40°; 8,7 g, $[\alpha]_D^{24} = -136,5^\circ$ (c = 1, HCl 1N). Los espectros
15 IR y RMN concuerdan totalmente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Método A (en ácido acético como disolvente)

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

Método B (en cloruro de metileno)

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

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

25 Método C (en ácido trifluoracético)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S. Acido N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclohexanocarboxílico

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

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

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

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

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

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

30

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

IR: ν_{max} 2130, 1540, 1300 cm⁻¹

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

Análisis para C₁₀H₁₅NO₂:

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

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

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

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

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

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

10 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,47 (9H, s, t-Bu-H), 2,45 (4H, s, CH_2CH_2),
2,69 (4H, s, metileno cíclico), 3,80 (2H, d, 5Hz,
 CH_2N), 5,70 (2H, s, H vinílico cíclico).

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

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

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

30 RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$ 1,48 (9H, s, terc-Bu), 1,5-1,8 (4H, m,
 CH_2CH_2), 1,8-2,2 (4H, m, CH_2 alílico), 2,4 (4H,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,72 (2H, s, N- CH_2).

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

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

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

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

30

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

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

Análisis para $C_9H_{11}NO_3$:

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

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

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

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

Análisis para $C_{14}H_{19}NO_5$:

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

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

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

20 Después de tres recrystalizaciones, la sal (17,76 g,
p.f. 198-201° (desc.), $[\alpha]_D^{25} -149,8$, $c = 1$, CH_3O) da la sal
resuelta (4,6 g, p.f. 205-206° (desc.), $[\alpha]_D^{25} -163,4$, $c = 1$,
 CH_3OH). Una recrystalización adicional no aumenta la rotación
óptica.

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

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

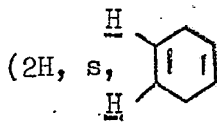
El uso de un grupo bloqueante "en-amino" con una ca-
dena lateral 7 posible conteniendo un grupo amino libre antes
de la acilación de un núcleo como el II de esta invención, es
muy conocido, por ejemplo gracias a las patentes estadouni-
10 denses 3.223.141, 3.813.390, 3.813.391 y 3.823.141 y la pa-
tente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

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

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

25 IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ 3300, 1635, 1600, 1570, 1300, 1275,
1170, 1090 cm⁻¹.
RMN: $\delta_{\text{ppm}}^{\text{D}_2\text{O}}$ 1,23 (3H, t, 7Hz, CH₂CH₃), 1,96 y 2,25
(3H, s, C=C-CH₃, cis y trans), 2,70 (4H, s,
30 H₂C), 3,04 (2H, s, CH₂CO), 3,66 y 3,95 (2H,

s, $\text{CH}_2\text{-N}$, cis y trans), 4,07 (2H, q, 7Hz, CH_2CH_3),
4,45 y 4,56 (1H, s, =CH , cis y trans), 5,76



Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Na}$:

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

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

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

A una solución agitada de 3,02 g (0,078 moles) de NaOH en 320 ml de metanol se añaden 0,08 moles de D-(-)-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina y la mezcla resultante se calienta a reflujo mientras se añade, a lo largo de un periodo de 30 minutos, una solución de 9,6 ml (0,088 moles) de acetoacetato de metilo en 80 ml de metanol. Después de 30 minutos más de reflujo, el metanol se separa por destilación mientras se añade tolueno a la misma velocidad con objeto de mantener aproximadamente el mismo volumen interno. Cuando la temperatura interna llega a 100°C , la suspensión se enfría en agua de hielo durante 4 horas, se filtra, se lava bien con tolueno, se seca al aire y se seca a vacío sobre P_2O_5 hasta peso constante para dar D-N-(2-metoxi-carbonil-1-metilvinil)- α -amino- α -(3'-metil-4'-hidroxifenil)acetato sódico sólido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

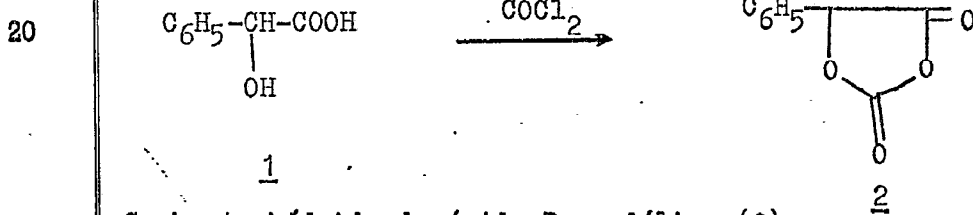
Se enfrían a $-5^{\circ}C$, con agitación, 83,6 g (0,40 moles) de ácido D-(-)-2-amino-2-(4-acetoxifenil)acético y 1,25 litros de cloruro de metileno anhidro. Después se añaden lentamente 152 g de pentacloruro de fósforo seguido de 4 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 4 horas a $0^{\circ}C$.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

10

15

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

Preparación de carboxianhídrido de ácido D-mandélico



Carboxianhídrido de ácido D-mandélico (2)

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

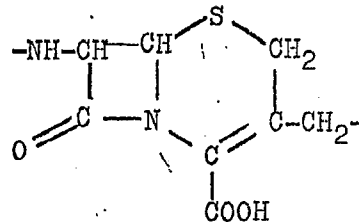
30

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

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

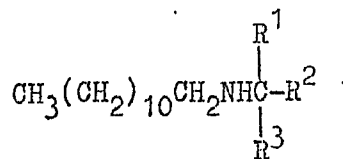
5 Entre los compuestos más activos de esta invención
se encuentran los que están en configuración D en el átomo
de carbono α de la cadena lateral 7, es decir, los preparados
a partir de D-2-fenilglicina o ácido D-mandélico o una D-2-
fenilglicina o ácido D-mandélico monosustituídos, como se
10 ilustra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

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



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

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



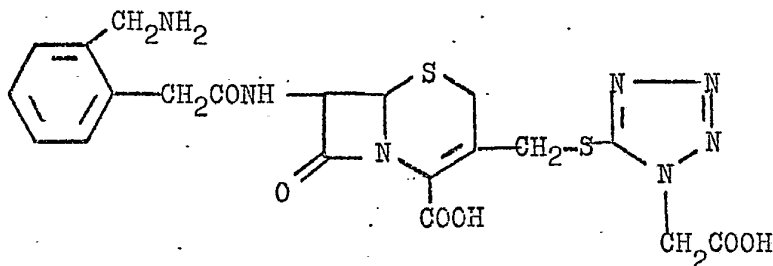
1 donde cada grupo R¹, R² y R³ es un radical hidrocarbonado ali-
fático monovalente y donde R¹, R² y R³ contienen en total de
2 11 a 14 átomos de carbono. Esta mezcla particular de amina se-
cundaria, que algunas veces es denominada en estos ejemplos
5 "Mezcla líquida de aminas n^o II" es un líquido ambarino trans-
parente con las siguientes características físicas: viscosidad
a 25°C, 70 cpd; peso específico a 20°C, 0,826; índice de re-
fracción a 25°C, 1,4554; intervalo de destilación a 10 mm,
10 hasta 170° - 0,5 %, 170-220°C - 3 %, 220-230°C - 90 % y por
encima de 230°C - 6,5 %.

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

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

EJEMPLO 1

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



1

1. En un matraz de tres bocas que contiene 100 ml de agua desionizada y provisto de agitador y termómetro, se introducen 7,6 g (0,021 moles) de ácido 7-amino-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 3,4 g

5

(0,034 moles) de N-metilmorfolina. Se enfría a 0°C y la solución se mantiene a 0°C utilizando un baño de hielo y agitando.

10

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

15

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

20

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

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

25

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

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

f) Los cristales se separan por filtración, se lavan con 25 ml de una mezcla de 65 % de agua y 35 % de metanol (volumen/volumen) y después con 50 ml de metanol y se secan a vacío a 50°C durante 24 horas. Rendimiento: hasta 9 g de

25 ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico blanco purificado.

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

1 3-cefem-4-carboxílico.

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

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

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

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

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

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

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

25 B)

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

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

1

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

5

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

10

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

15

20

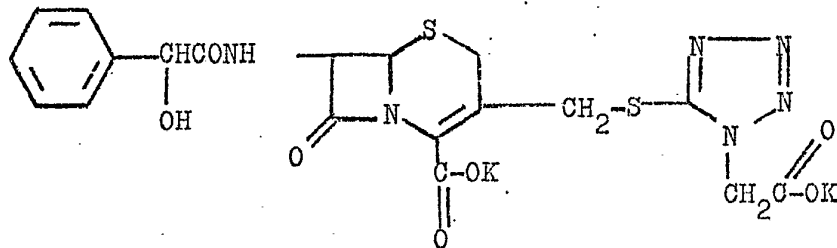
La dosis protectora en el 50 % de los animales enfermos del compuesto del título, en ratones, contra una dosis intramuscular letal de E. coli A15119, K. pneumoniae A9977 y E. cloacae A21020 es de 0,39-0,42, 1,5-25 y 1-3,2 mg/kg, respectivamente.

EJEMPLO 2

25

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

30



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

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

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

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

1

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

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

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

5

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

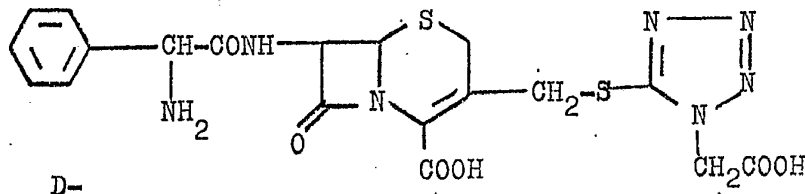
10

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

EJEMPLO 3

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

15



20

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

30

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

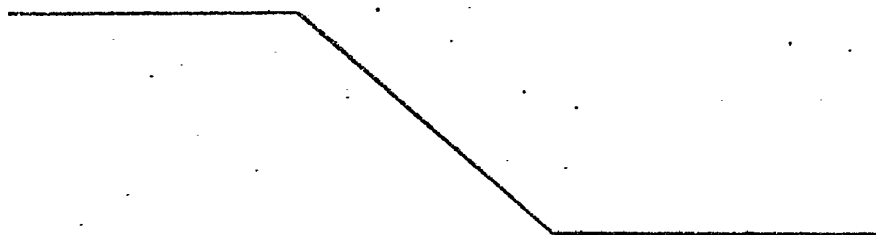
Análisis para C₁₉H₁₉N₇O₆H₂ · 1½H₂O:

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

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

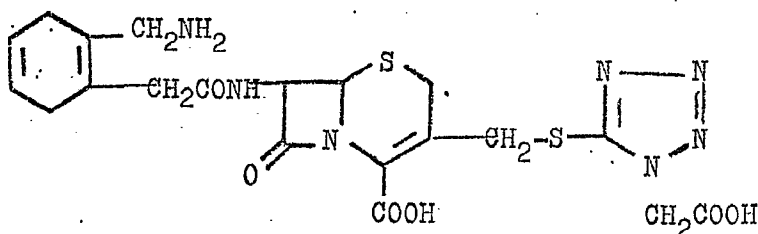
25

30



EJEMPLO 4

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



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

1 4,5 con hidróxido amónico diluido. La goma residual se tri-
tura con agua, se recoge y se lava con agua y acetona. El
producto se seca durante 18 horas a vacío sobre P_2O_5 a 25°
5 para dar 53 mg (15,72 %) de ácido 7-(2-aminometil-1,4-ciclo-
hexadienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
til)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. $>160^\circ$ (lenta descomposición).

Análisis para $C_{20}H_{23}N_7O_6S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$:

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

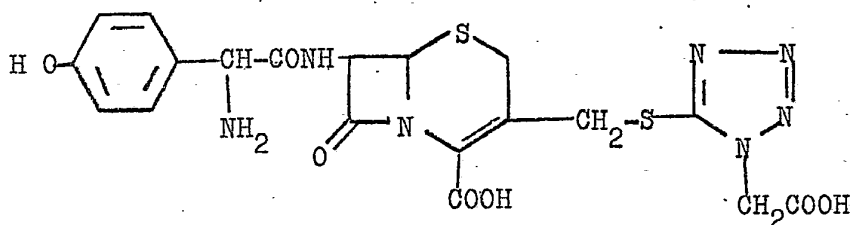
Encontrado: C, 45,46; H, 4,68; N, 17,09

10 Los espectros IR y RMN concuerdan con la estructura.

EJEMPLO 5

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

15



20

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

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

Análisis para C₁₉H₁₉N₇O₇S₂·3/4i-C₃H₇O:

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

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

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

EJEMPLO 6

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

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

- 1 ácido D-4-cloro-mandélico,
ácido D-2-bromo-mandélico,
ácido D-3-bromo-mandélico,
ácido D-4-bromo-mandélico,
- 5 ácido D-2-flúor-mandélico,
ácido D-3-flúor-mandélico,
ácido D-4-flúor-mandélico,
ácido D-2-trifluormetil-mandélico,
ácido D-3-trifluormetil-mandélico,
- 10 ácido D-4-trifluormetil-mandélico,
ácido D-2-amino-mandélico,
ácido D-3-amino-mandélico,
ácido D-4-amino-mandélico,
ácido D-2-nitro-mandélico,
- 15 ácido D-3-nitro-mandélico,
ácido D-4-nitro-mandélico,
ácido D-2-hidroxi-mandélico,
ácido D-3-hidroxi-mandélico,
ácido D-4-hidroxi-mandélico,
- 20 ácido D-2-metil-mandélico,
ácido D-3-metil-mandélico,
ácido D-4-metil-mandélico,
ácido D-2-metoxi-mandélico,
ácido D-3-metoxi-mandélico,
- 25 ácido D-4-metoxi-mandélico,
se obtienen respectivamente los ácidos 7-(D- α -formiloxifenil-
acetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-
4-carboxílicos monosustituídos en la etapa A, que posterior-
mente se convierten en:
- 30 7-(D-2-Cloro-mandelamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-

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

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

EJEMPLO 7

Sustituyendo los carboxianhídridos de ácido D-mandélico en el procedimiento del Ejemplo 6 por un peso equimolecular de los carboxianhídridos preparados de forma similar a partir de ácido D-2-tiofenglicólico y de ácido D-3-tiofenglicólico

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

EJEMPLO 8

Sustituyendo en el procedimiento del Ejemplo 3 el derivado N-terc-butoxicarbonilo del ácido D- α -aminofenilacético (también denominado ácido D- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético) por un peso equimolecular de un derivado N-terc-butoxicarbonílico de

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

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

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

EJEMPLO 9

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

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

1 a vacío para dar un aceite que se tritura hasta formar un
 sólido con éter dietílico, se recoge por filtración y se se-
 ca a vacío sobre P_2O_5 para dar ácido 7-fenoxiacetamido-3-(1-
 carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico
 5 sólido.

EJEMPLO 10

Sustituyendo el 7-fenoxiacetamidocefalosporanato só-
 dico del procedimiento del Ejemplo 9 por un peso equimole-
 cular de:

10 7-Fenilacetamido-cefalosporanato sódico,
 7-(2-Tienilacetamido)cefalosporanato sódico,
 7-(3-Tienilacetamido)cefalosporanato sódico,
 7-(4-Piridiltioacetamido)cefalosporanato sódico,
 7-Cianoacetamido-cefalosporanato sódico,
 15 7-(1-Tetrazolilacetamido)cefalosporanato sódico,
 7-Trifluormetiltioacetamido-cefalosporanato sódico,
 7-(α -azidofenilacetamido)cefalosporanato sódico,
 7-Sidnon-3-acetamido-cefalosporanato sódico,
 7-Cloroacetamido-cefalosporanato sódico y
 20 7-Bromoacetamido-cefalosporanato sódico,
 respectivamente, se obtiene:
 ácido 7-fenilacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-
 til)-3-cefem-4-carboxílico,
 25 ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
 tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 ácido 7-(3-tienilacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-
 tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 ácido 7-(4-piridiltioacetamido)-3-(1-carboximetiltetrazol-5-
 il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico,
 30 ácido 7-cianoacetamido-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiome-

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

EJEMPLO 11

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

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

1 adición de HCl 3N bajo una capa de acetato de etilo. El pro-
ducto se extrae en acetato de etilo y se agita durante 15 mi-
nutos a 23°C con 2 g de carbón decolorante ("Darco KB"). Des-
pués se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas
5 ("Celite") y el acetato de etilo se separa a vacío para dar
un aceite que se tritura hasta formar un sólido con éter
dietílico, se recoge por filtración y se seca sobre P₂O₅ a
vacío para dar ácido 7-[α-(4-hidroxifenil)-α-D-(terc-butoxi-
carbonilamino)acetamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico sólido.

10 B. Acido 7-[D-α-amino-α-(p-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

15 Se disuelven 0,1 moles de ácido 7-[α-(4-hidroxife-
nil)-α-D-(terc-butoxicarbonilamino)acetamido]-3-(1-carboxi-
metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml
de ácido trifluoracético a 5°C. Se deja calentar a 23°C y
se agita durante 30 minutos más. Esta solución se vierte len-
tamente sobre 1000 ml de éter etílico anhidro, con intensa
20 agitación. El precipitado se recoge por filtración, se la-
va con 100 ml de éter etílico y se seca sobre P₂O₅ a vacío,
durante una hora. Después se disuelve en 75 ml de agua y, des-
pués de agitar durante 30 minutos a 23°C, se filtra el sólido.
Se añaden 2 g de carbón activo decolorante ("Darco KB")
al filtrado y, después de agitar 10 minutos a 23°C, la sus-
25 pensión se filtra a través de una capa de "Celite". El pH
del filtrado se ajusta a 4 por adición de trietilamina y el
sólido se separa por filtración. El filtrado se evapora bajo
alto vacío hasta formar un aceite y se tritura con acetoni-
trilo. El producto, ácido 7-[D-α-amino-α-(p-hidroxifenil)ace-
30 tamido]-3-(1-carboximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-

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

EJEMPLO 12

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

5 ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,4-ciclohexadienil-acético,

10 ácido D-(-)- α -terc-butoxicarboxamidofenilacético,

ácido 2-(terc-butoxicarbonilaminometil)-1,2-ciclohexenilacético,

ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometil-4-hidroxifenilacético,

ácido o-(terc-butoxicarbonilaminoetil)feniltioacético,

15 ácido β -[o-(terc-butoxicarbonilaminometil)fenil]propiónico,

D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metil-4'-hidroxifenil)glicina,

D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(3'-metoxi-4'-hidroxifenil)glicina,

20 D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(4'-acetoxifenil)glicina,

D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(1'-ciclohexenil)glicina,

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

25 D-(-)-N-terc-butoxicarbonil-2-(1',4'-ciclohexadienil)glicina,

ácido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(1',4'-ciclohexadienil)propiónico,

ácido D-(-)-2-terc-butoxicarboxamido-3-(4'-metoxi-1',4'-ciclohexadienil)propiónico,

30 ácido 2-terc-butoxicarbonilaminometilfenilacético,

ácido N-terc-butoxicarbonil-1-aminociclohexanocarboxílico,

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

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

EJEMPLO 13

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

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

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

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

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

EJEMPLO 14

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

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

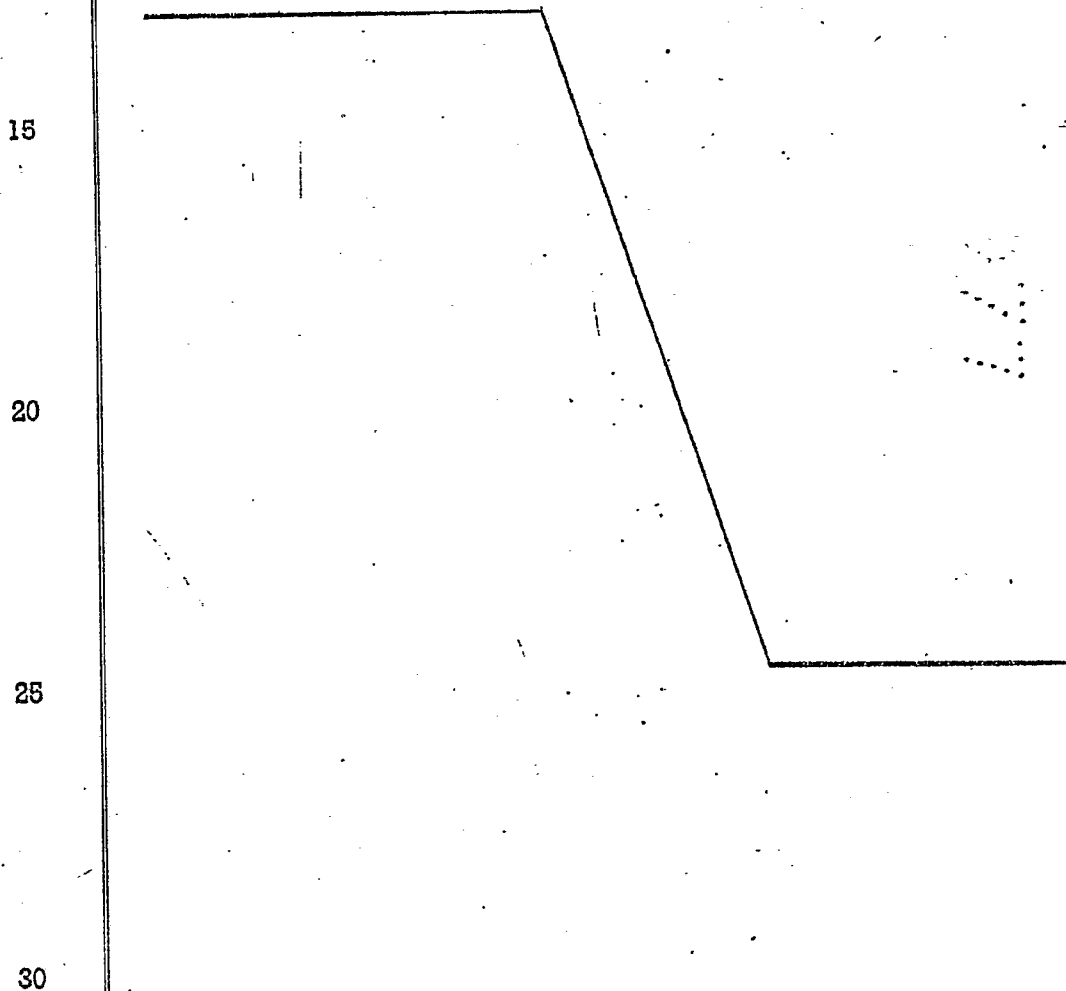
1 metilformamida acuosa se extrae cuatro veces más con acetato
de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan cin-
co veces con agua, se tratan con carbón, se filtran y se con-
centran a presión reducida para separar el agua residual. Se
5 añade acetato de etilo limpio y la solución agitada se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

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

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

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

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

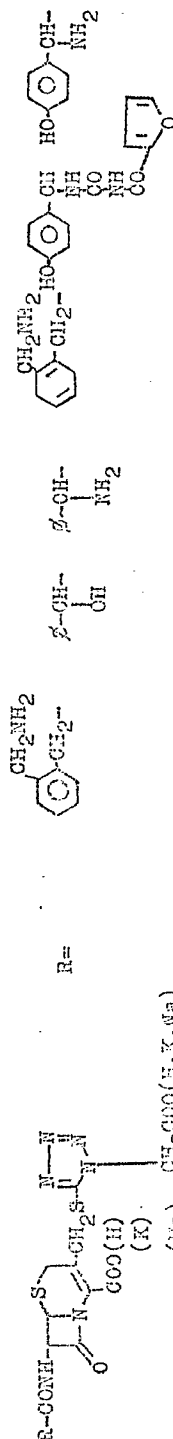


Actividad antibacteriana in vitro

C.M.I. (mg/ml)

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

Organismos	Ej.1	Ej.2	Ej.3	Ej.4	Ej.14	Ej.5
Str. pneumoniae ² (10 ⁻³) ²⁴	A9585	0,13	0,6	0,06	0,13	0,25
Str. pyogenes ² (10 ⁻³)	A9604	0,13	0,6	0,13	0,13	1
S. aureus Smith (10 ⁻⁴)	A9537	1	1,3	2,5	>1	>1
S. aureus-50 % suero (10 ⁻⁴)	A9537	4	16	32	>0,5	16
S. aureus BX1633 (10 ⁻³)	A9606	1	2,5	>2,5	1,3	2
S. aureus BX1633 (10 ⁻²)	A9606	2	4	16	2,5	8
S. aureus Meth-Res (10 ⁻³)	A15097	4	8	16	1	63
Sal. enteritidis (10 ⁻⁴)	A9531	0,06	0,08	0,3	0,16	0,5
E. coli Juhl (10 ⁻⁴)	A15119	0,5	4	8	1,3	8
E. coli (10 ⁻⁴)	A9675	16	32	16	16	32
K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	A9977	0,13	1	1	0,3	1
K. pneumoniae (10 ⁻⁴)	A15130	2	32	8	2	125
Pr. mirabilis (10 ⁻⁴)	A9900	0,13	0,5	1	0,3	1
Pr. morgani (10 ⁻⁴)	A15153	32	16	32	8	125
Ps. aeruginosa (10 ⁻⁴)	A9843A	>125	>125	>125	>125	>125
Ser. parcescens (10 ⁻⁴)	A20019	125	>125	>125	>125	>125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	A9656	>125	>125	>125	>125	>125
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	A9657	0,25	2	1	0,3	2
Ent. cloacae (10 ⁻⁴)	A9659	32	>125	63	32	125



(Na) CH₂COO(H,K,Na)

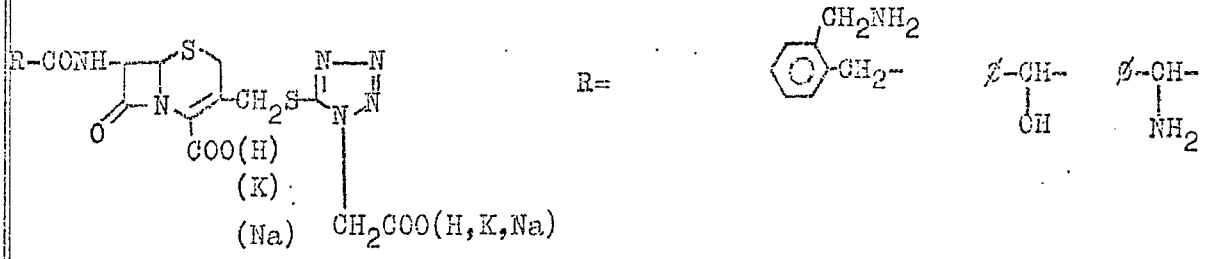
24 45 % de caldo de ensayo del antibiótico + 50 % de caldo nutritivo + 5 % de suero

25 dilución del caldo de cultivo de una noche

1
5
10
15
20
25
30

Actividad antibacteriana in vitro

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



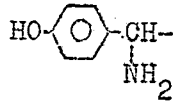
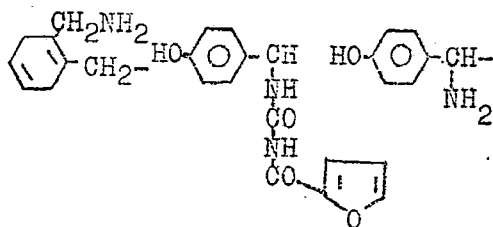
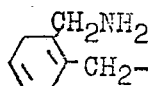
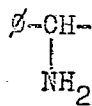
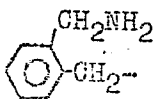
* 45 % de caldo de ensayo del antibiótico + 50 % de caldo nutritivo + 5
 ** dilución del caldo de cultivo de una noche

Actividad antibacteriana in vitro

C.M.I. (µg/ml)

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

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



50 % de caldo nutritivo + 5. % de suero

EJEMPLO 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. La mezcla se suspende durante 10 minutos.

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

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

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

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

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

Solubilidad en agua = > 500 mg/ml

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

Formulación de productos inyectables

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

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

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

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

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

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

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

x x x

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

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

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

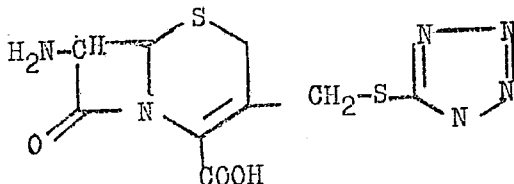
Además, como ya se ha dicho, la combinación de la fal-
ta de solubilidad acuosa presentaba un problema que fué re-
suelto mediante la preparación del trihidrato de la sal mo-
15 nosódica del ácido 7-(2-aminometilfenilacetamido)-3-(1-car-
boximetiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico de
esta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

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

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

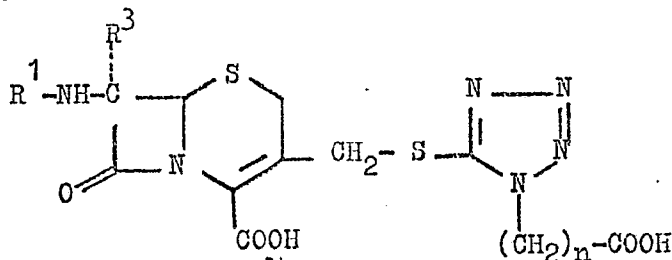
REIVINDICACIONES

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

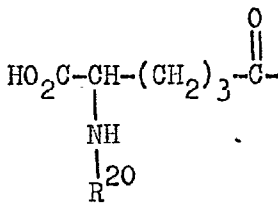
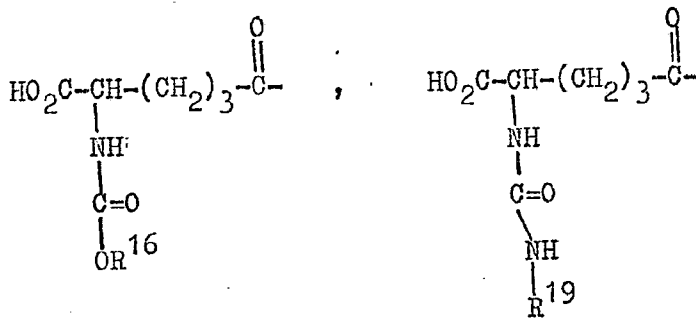


donde R³ es hidrógeno o metoxi, cuyo procedimiento se caracteriza por las siguientes etapas consecutivas:

(a) tratamiento de un éster silílico de un compuesto de fórmula



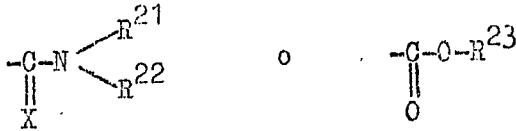
donde n es de 1 a 9, y R¹ es de fórmulas



donde R¹⁶ y R¹⁹ son cada uno de ellos alquilo inferior o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono en la porción alquilo y R²⁰ es hidrógeno, α-halo- o α, α-dihalo-alcano-

lo C₂-C₄, N-isoborniloxicarbonilo o un grupo de fórmulas

m/c



1
5
10
donde R²¹ y R²² son cada uno de ellos hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, halofenilo, toliilo, alcoxi (inferior) fenilo o naftilo, X es oxígeno o azufre y R²³ es alquilo inferior, con PCl₅ para dar el correspondiente imino-cloruro;

(b) tratamiento de dicho imino-cloruro con metanol y

(c) hidrólisis del imino-éter resultante al producto deseado.

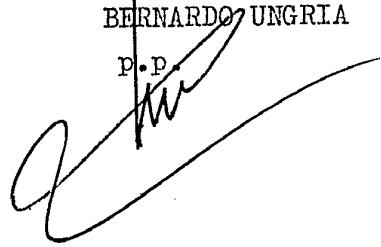
15
2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS CEFALOSPORINAS.

20
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento treinta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 20 abril 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



mte