

409979



1972

Int. Cl.²: C07D//A61K

409979

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un B

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,
Indiana, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS DE 3-OXI-IMINOMETILICE-
FALOSPORINA".

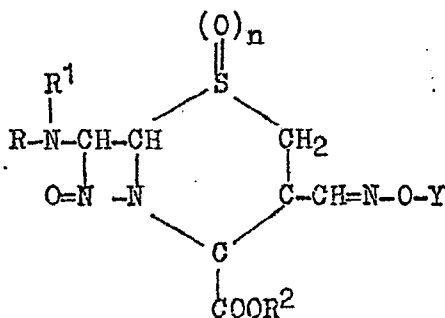
Prioridad: Patente estadounidense n.º 211.784 del 23-12-71.

es

- 2 -
409979



1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de compuestos de 3-oxi-iminometilcefalosporina
de fórmula:



10 donde

n es 0 ó 1;

R es hidrógeno,

alcanoilo C₁ a C₈,

cloroalcanoilo o bromoalcanoilo C₂ a C₈,

azidoacetilo,

cianoacetilo,

15

$$\begin{array}{c} Q \\ | \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{C}(\text{O})- \\ | \\ Q \end{array}$$
 donde cada símbolo Q representa hidró-

20

geno o metilo, Ar representa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, hidroxilo, alquilo C₁ a C₃, alcoxi C₁ a C₃, ciano o nitro, encontrándose por lo menos uno de estos sustituyentes en la posición meta o para del anillo fenílico;

25

Ar-X-CH₂-C(O)-, donde X representa oxígeno o azufre y Ar es el definido anteriormente o bien Ar es 4-piridilo cuando X es azufre;

30



1

5

10

15

20

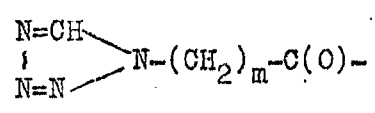
25

30

Ar- $\underset{\text{B}}{\text{CH}}-\text{C}(\text{O})-$ donde Ar es el definido anteriormente

y B representa $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_3^{\oplus}$, un grupo amino protegido con un grupo benziloxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_1 a C_4 ; ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, benzohidriloxicarbonilo, un trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\underset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, ftalimido, la enamina procedente de acetoacetato de metilo o acetilacetona o B es $-\text{OH}$ o un grupo $-\text{CH}$ protegido por esterificación con un ácido alcanoico C_1 a C_6 , $-\text{COOH}$ o este grupo $-\text{COOH}$ protegido por esterificación con un alcohol C_1 a C_6 o B es $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

o bien
R es 2-sidnon-3-alcanoilo (C_1 a C_3) o



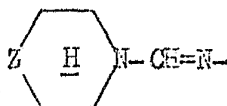
donde m es un número entero de 0 a 2;
5-aminoadipoilo o 5-aminoadipoilo donde el grupo amino está protegido con un grupo alcanoilo C_1 a C_3 o un grupo cloroalcanoilo C_1 a C_3 y los grupos aminoadipoilo donde el grupo carboxi está protegido con benzohidrilo, 2,2,2-tricloroetilo, alquilo C_4 a C_6 o nitrobencilo;

R^1 es hidrógeno o bien
R y R^1 , junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, representan $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}$, un grupo salino con un ácido con un pKa inferior a 4, o un grupo imido cíclico procedente de un ácido dicarboxílico hidrocarbonado

- 4 -
409979



1 C₃ a C₁₂; el grupo



5 donde Z es (-CH₂-)_y, donde y es 1 ó 2 o Z es -O-; o bien R y R¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan el grupo.

(alquilo C₁ a C₂)₂-N-CH=N-;

10 R² es terc-alquilo C₄ a C₆
terc-alqueno C₅ a C₇
terc-alquino C₅ a C₇
bencilo
metoxibencilo
nitrobencilo
15 2,2,2-tricloroetilo
3,5-di(terc-butil)-4-hidroxibencilo
acetoximetilo
pivaloiloximetilo
2-yodoetilo
20 benzohidrilo
fenacilo
trimetilsililo
succinimidometilo
ftalimidometilo o
25 hidrógeno; y
Y es -H,
alquilo C₁ a C₆
haloalquilo C₂ a C₆ donde el halógeno es cloro
o bromo
30 hidrocarburo aromático C₆ a C₁₂

409979



1

cicloalquilo C₄ a C₇

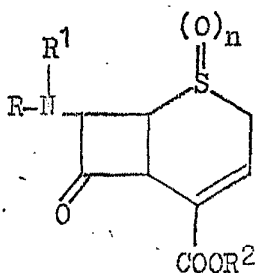
alquilen(C₁ a C₃)-X-alquilo(C₁ a C₃), donde X
es oxígeno o azufre

-CH₂COOR³, donde R³ es hidrógeno o alquilo C₁ a
5 C₆ o

-CH₂CH₂N(CH₃)₂,

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos,
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
compuesto de 3-formalcefalosporina de fórmula:

10



15

donde R, R¹, R² y n son los definidos anteriormente, con hi-
droxilamina, una hidroxilamina O-sustituída N-no sustituida
de fórmula H₂N-O-Y, donde Y es el definido anteriormente o
una sal de la misma.

20

También la invención considera, cuando n es 1, la re-
ducción de este éster sulfóxido al sulfuro; cuando R y R¹
son un grupo acilo, la escisión del grupo para dar R y R¹
como hidrógeno y, si se desea, acilación del grupo 7-amino
para formar el grupo 7-sustituído deseado que puede requerir
la eliminación de los grupos protectores de amino y/o carboxilo
y, si se desea, la desesterificación del grupo R² a hidróge-
25 no o a una sal farmacéuticamente aceptable.

25

En la patente estadounidense nº 2.351.596, publicada el
7 de Noviembre de 1967, James W. Chamberlin describe y rei-
vindica un procedimiento para la preparación de ésteres de
3-formilcefalosporina que comprende la reacción de un com-
30

30



1 puesto de ácido 3-hidroximetil-7-acilamido-3-cefem-4-carbo-
xílico con un compuesto diazo para obtener el éster y des-
pués la reacción de este éster con un agente oxidante selec-
cionado entre el grupo formado por dióxido de manganeso y
5 trióxido de cromo. Los productos de esta reacción son los
ésteres de 3-formilcefalosporina con el azufre en la posi-
ción 1 en estado bivalente o de sulfuro. También hemos des-
crito previamente algunos nuevos ésteres de 3-formilcefalos-
porinsulfóxido y hemos descrito un procedimiento para su
10 preparación. Estos 3-formilcefalosporinsulfóxidos, así como
los ésteres de sulfuro, pueden ser utilizados como materia-
les de partida en los procedimientos para la preparación de
los nuevos compuestos de 3-oxi-iminometilcefalosporina de
esta invención. En pocas palabras, los ésteres de sulfuro o
15 sulfóxido de 3-formilcefalosporina pueden ser preparados
con buenos rendimientos haciendo reaccionar un agente oxi-
dante con un 3-hidroximetil-7-(amino N-protégido)-3-cefem-
4-carboxilato o su sulfóxido, en un medio líquido orgánico
sustancialmente anhidro que no interfiera con la reacción
20 deseada, a temperaturas comprendidas entre por encima del
punto de congelación de la mezcla y unos 50°C, hasta que se
forma el 3-formil-7-(amino N protégido)-3-cefem-4-carboxi-
lato o su sulfóxido.

25 Algunos de los nuevos compuestos de cefalosporina de-
finidos anteriormente son útiles como antibióticos o como in-
termediarios en los procedimientos para la preparación de
antibióticos.

30 Los compuestos de cefalosporina de esta invención con-
tienen un grupo oxi-iminometilo en la posición 3 del anillo
de cefema del compuesto de cefalosporina. Con objeto de uti-



1 lizar un término más corto, son denominados aquí compuestos
de "3-oxi-iminometilcefalosporina". Se preparan por reac-
ción de un éster de sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalos-
porina con hidroxilamina, una hidroxilamina O-sustituída
5 N-no sustituida o una sal de la misma, para formar el corres-
pondiente éster de sulfuro o sulfóxido de 3-oxi-iminometilce-
falosporina. Dentro de esta invención están incluidos los
sulfóxidos de ésteres de 3-oxi-iminometilcefalosporina, los
ésteres de 3-oxi-iminometilcefalosporina, los compuestos
10 del núcleo del éster de 7-amino-3-oxi-iminometilcefalospori-
na, las sales de ácido de estos compuestos, los ácidos libres
de cualquiera de estos compuestos después de haber separado
el grupo éster por medios conocidos, así como cualquiera de
los compuestos del núcleo reacilados con grupos conocidos
15 por contribuir a la actividad antibiótica del compuesto de
cefalosporina. Estos compuestos de ácido 7-acilamido-3-oxi-
iminometilcefalosporánico de esta invención son antibióticos
activos contra diversos microorganismos Gram-positivos y
Gram-negativos. La actividad en los procedimientos de ensayo en
20 placa con gradiente contra diversos organismos ha constituido
una indicación de la actividad antibiótica de todos los an-
tibióticos cefalosporínicos comerciales actualmente, a saber
la cefalotina, cefaloridina, cefaloglicina y cefalexina. Por
ejemplo, el ácido 7-(2'-carboxi-2'-fenilacetamido)-3-metoxi-
25 iminometil-3-cefem-4-carboxílico de esta invención presenta
una notable actividad antibiótica contra Serratia marcescens
(bajo 50 microgramos/ml) en los ensayos en placa con gradien-
te normales.

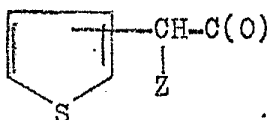
30 Un grupo preferido de los compuestos de éster de
3-oxi-iminometilcefalosporina (sulfuro) son aquellos donde

409979

- 8 -



1 n es 0; R es alcancilo C₁ a C₈, fenoxiacetilo, fenilacetilo,
 cloroacetilo, bromoacetilo, 5-aminoadipoilo donde el grupo
 amino está protegido con un grupo alcancilo C₁ a C₃ o cloro-
 alcancilo C₂ a C₃ y los grupos carboxi están protegidos con
 5 benzohidrilo, 2,2,2-tricloroetilo, terc-alquilo C₄ a C₆ o
 nitrobencilo, fenil-CH-C(O)- o

$$\begin{array}{c} | \\ \text{Z} \end{array}$$


donde, en cada fórmula, Z es hidrógeno, -OH, -OH protegido
 por esterificación con un ácido alcánico C₁ a C₆, -COOH,
 -COO-alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono en el
 alquilo o bien Z es -N₃, -CN, -C(O)NH₂, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{-NSO}_3\text{H} \end{array}$ o

15 -NH-C(O)-NH-C-NH₂;
 $\begin{array}{c} || \\ \text{NH} \end{array}$

R¹ es hidrógeno;

R² es terc-alquilo C₄ a C₆, benzohidrilo o nitroben-
 cilo y

20 Y es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

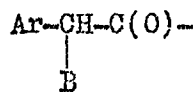
Un grupo preferido de los compuestos del núcleo del
 éster de 3-oxi-iminometilcefalosporina es aquél donde n es 0,
 cada uno de los radicales R y R¹ es hidrógeno, R² es terc-
 alquilo C₄ a C₆, benzohidrilo o nitrobencilo e Y es alquilo
 25 C₁ a C₆ y las sales de estos compuestos con un ácido con un
 pKa inferior a 4, como ácido alcano (C₁-C₁₂)sulfónico, ácido
 benzosulfónico, ácido alquil(C₁-C₁₂)benzosulfónico, ácido
 clorhídrico, ácido sulfúrico o similares.

30 Otro grupo preferido de compuestos del núcleo de ácido
 3-oxi-iminometilcefalosporina es aquél donde n es 0; R y R¹



1 son hidrógeno, R^2 es hidrógeno e Y está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 o un hidrocarburo aromático C_6 a C_{12} .

5 Otro grupo preferido de compuestos antibióticos de los ácidos y sales 3-oxi-iminometil-7-acilamidocefalosporínicos es aquél donde n es 0; R está seleccionado entre el grupo formado por cloroacetilo, bromoacetilo, 2-tienilacetilo, cianoacetilo, sidnon-acetilo, un radical de fórmula

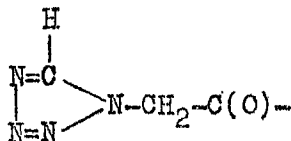


10

donde Ar es 2-tienilo o 3-tienilo o fenilo y B es $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NSO}_3\text{H}$ o $-\text{NC(O)-NH-C-NH}_2$ o bien NH

R es el grupo

15



R^1 es hidrógeno,

R^2 es hidrógeno;

20

Y está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 e hidrocarburo C_6 a C_{12} ; y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

25

Se dan algunos ejemplos de los diversos compuestos representados por la fórmula anterior. Los ésteres de sulfóxido de 3-oxi-iminometilcefalosporina están representados por:

1-óxido de 3-metoxi-iminometil-7-(2'-tienilacetamido)-3-cefam-4-carboxilato de benzohidrilo, que puede ser obtenido a partir de cefalotina después de la formación del grupo 3-hidroximetilo, esterificación, formación de sulfóxido, formación de grupo 3-formilo y reacción del mismo con un hidro-

30

409979

- 10 -



1 cloruro de metoxiamina.

Un ejemplo de ésteres de sulfuro de 3-oxi-iminometil-
cefalosporina de la fórmula anterior es:

5 3-propoxi-iminometil-7[D- α -(terc-butoxicarbonilamino)-
 α -fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, pre-
parado por reducción del correspondiente sulfóxido.

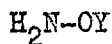
10 Un ejemplo de un compuesto de núcleo del tipo antes
definido es una sal de ácido p-toluensulfónico del 3-hexil-
oxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, prepa-
rado por escisión de la cadena lateral 7-acíclica.

Un ejemplo de un compuesto del ácido libre del núcleo
de 3-oxi-iminometilcefalosporina del tipo anterior es el
ácido 3-hidroxi-iminometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico,
que puede ser recuperado como zwitterión.

15 Un ejemplo de un compuesto antibiótico ácido de 3-oxi-
iminometilcefalosporina de esta invención es el ácido 3- β -
naftiloxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxíli-
co.

20 Otros ejemplos de los diversos compuestos de la inven-
ción serán ilustrados más adelante.

Algunos de los compuestos de 3-oxi-iminometilcefalospo-
rina pueden ser preparados haciendo reaccionar un éster de
sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalosporina con hidroxilami-
na o con una hidroxilamina O-sustituída N-no sustituida de
25 fórmula



o una sal de la misma con un ácido con un pKa inferior a 4,
para convertir el grupo 3-formilo del éster de sulfuro o sul-
fóxido de cefalosporina inicial en un éster de sulfóxido de
3-oxi-iminometilcefalosporina. Los compuestos restantes se
30



1 preparan a partir de ácidos o ésteres 3-oxi-iminometílicos
intermedios por procedimientos ahora conocidos. Para obte-
ner cualquier compuesto antibiótico de cefalosporina desea-
do pueden utilizarse varias vías de proceso convencionales
5 ilustradas más adelante. Los intermediarios ésteres de sul-
fóxido de 3-oxi-iminometilcefalosporina pueden ser reduci-
dos a la fase de sulfuro, la cadena lateral 7-acílica puede
ser escindida para obtener el compuesto 7-amino y convertida
en una sal si se desea, el compuesto 7-amino puede ser rea-
10 cilado con cualquier grupo acilo deseado y después puede ser
eliminado cualquier grupo protector, todos ellos métodos ya
conocidos, para obtener el derivado de ácido 3-oxi-iminome-
tilcefalosporánico que puede ser aislado de la mezcla de
reacción, purificado y convertido en una forma de dosifica-
15 ción farmacéutica para uso como antibiótico en la terapia
contra diversas enfermedades infecciosas.

Alternativamente, el éster de sulfóxido de 3-oxi-imino-
metilcefalosporina, obtenido en la primera etapa del proce-
dimiento antes descrito, puede ser reducido, el grupo 7-aci-
20 lo puede ser separado para obtener los nuevos compuestos
ésteres de ácido 3-oxi-iminometil-7-amino-3-cefem-4-carboxí-
lico o bien el grupo éster puede ser separado para obtener
el 7-aminoácido (los ésteres y los ácidos son denominados
compuestos del núcleo), que son útiles como productos inter-
25 medios en la preparación de antibióticos de cefalosporina
por acilación del grupo 7-amino por procedimientos convencio-
nales de acilación para obtener el compuesto antibiótico de-
seado de ácido 3-oxi-iminometilcefalosporánico.

El procedimiento puede ser aplicado a cualquier éster
30 de sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalosporina. Los materia-

409979

-12 -



1 les de partida pueden obtenerse de diversas fuentes. Por
ejemplo, la penicilina V y la penicilina G y otras numero-
sas penicilinas pueden ser convertidas por procedimientos
ahora conocidos en los correspondientes ésteres de desaceto-
5 xicefalosporina con el grupo fenoxiacetilo (procedente de
la penicilina V) o el grupo fenilacetilo (procedente de la
penicilina G) por el procedimiento de Morin y Jackson des-
crito en la patente estadounidense 3.275.626, mejorado por
Cooper en la solicitud de patente estadounidense número de
10 serie 838.697 (presentada el 2 de Julio de 1969) y Hatfield
(patente estadounidense nº 3.591.585). Estos ésteres de
desacetoxicefalosporina pueden ser convertidos en los éste-
res de 3-hidroximetilcefalosporina y oxidados a los corres-
pondientes ésteres de sulfóxido de 3-formilcefalosporina,
15 como se describe en nuestra solicitud de patente estadouni-
dense número de serie 58.678, presentada el 27 de Julio de
1970, que se incorpora aquí por referencia a la misma. Ade-
más, el éster de sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalospo-
ri-
na puede ser obtenido a partir de la cefalosporina C y sus
20 derivados. Por ejemplo, el ácido 7-aminocefalosporánico pue-
de ser tratado con una esterasa procedente de Bacillus
subtilis o con una esterasa de la piel de la naranja para
formar ácido 7-aminodesacetilcefalosporánico que puede ser
acilado sobre el grupo 7-amino y después esterificado, por
ejemplo con difenildiazometano, por procedimientos conoci-
25 dos, para formar un sulfuro de partida para uso en la obten-
ción de los compuestos de esta invención. Alternativamente,
el compuesto puede ser oxidado al sulfóxido para formar, por
ejemplo, el sulfóxido del éster 7-(amino protegido)-desace-
30 tilcefalosporanato de benzohidrilo, para uso en el procedi-



1 miento de preparación de los compuestos de este invento. En
otro ejemplo, partiendo de la cefalosporina C puede ser pre-
ferible proteger el grupo 5-amino de la cadena lateral 5-amino-
5 adipoylo de la cefalosporina C por procedimientos ahora
5 conocidos, por ejemplo mediante un grupo benciloxicarbonilo
o terc-butoxicarbonilo o mediante un grupo alcancilo C₂ a
C₆ o un grupo acetilo clorado y proteger los grupos carboxi-
lo con un éster fácilmente separable. A continuación, si se
desea, el derivado protegido de cefalosporina C puede ser
10 oxidado con un perácido como ácido metacloroperbenzoico o
con peróxido de hidrógeno y el grupo 3-acetoximetilo puede
ser convertido en el grupo 3-hidroximetilo por procedimien-
tos químicos o enzimáticos conocidos, por ejemplo por trata-
miento con esterasa de piel de naranja, para obtener el de-
15 rivado de éster de sulfóxido de 3-hidroximetilcefalospori-
na C protegido. El éster de desacetilcefalosporina C o su
sulfóxido pueden ser oxidados con trióxido de cromo, dióxido
de manganeso, diclorodicianoquinoleína, peróxido de níquel
o similar, para obtener el éster de sulfóxido de 3-formil-
20 cefalosporina C de partida. Se prefiere el uso de trióxido
de cromo, especialmente de trióxido de cromo en ácido sul-
fúrico/agua, normalmente denominado "reactivo de Jones"
(Fieser and Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1,
pág. 142, John Wiley and Sons, Inc. 1967). Como se considera
25 que la cadena lateral de 5-aminoadipoylo sea separada por
procedimientos conocidos más adelante en el procedimiento,
no es esencial proteger los grupos reactivos que contiene,
pero en general se obtienen mejores rendimientos de los com-
puestos del núcleo de 7-aminocefalosporina si estos grupos
están protegidos.
30



1 La hidroxiamina o sus O-derivados que se utilizan en
la preparación de los compuestos de esta invención pueden
ser preparados en condiciones muy conocidas. La hidroxilami-
na, el hemihidrocloruro de ácido amino-oxiacético y la me-
5 toxiamina y sus sales son productos comerciales. Los proce-
dimientos para preparar las diversas O-alquil-hidroxilaminas
están descritos, por ejemplo, en la obra The Organic Chemis-
try of Nitrogen (Tercera Edición) por N.V. Sidgwick, Cla-
rendon Press, Oxford (1966), pág. 304. La O-fenilhidroxil-
10 amina y otros compuestos de partida pueden ser preparados
por los procedimientos descritos en las páginas 306 y 314
de la obra citada. Por ejemplo, la O-(α -naftil)hidroxilami-
na puede ser preparada a partir de ácido hidroxilamino-O-
sulfónico, $H_2N.OSO_2OH$ y α -naftalato potásico en agua. Asi-
15 mismo, la O-ciclohexilhidroxilamina puede ser preparada a
partir de ácido hidroxiamino-O-sulfónico y ciclohexanolato
potásico. Una O-(4-clorobutil)hidroxilamina se prepararía
por hidrólisis de $(fenil)_2-O=N-O-(CH_2)_4-Cl$ o de
 $C_2H_5OC(O)NHO(CH_2)_4Cl$. Estos últimos compuestos se preparan
20 por reacción del éster de 4-clorobutanol del ácido p-toluen-
sulfónico con sal sódica de benzofenonoxima o con hidrox-
iuretano más piridina, respectivamente.

Entre los ejemplos de derivados de hidroxilamina que
pueden ser utilizados para preparar los nuevos compuestos,
citaremos los siguientes:

25 Metoxiamina

 Etoxiamina

 n-Propoxiamina

 Isopropoxiamina

 n-Butoxiamina



1	iso-Butoxiamina
	terc-Butoxiamina
	n-Pentoxiamina
	sec-Pentoxiamina
5	neo-Pentoxiamina
	n-Hexiloxiamina
	2-Cloroetoxiamina
	2-Bromoetoxiamina
	2-Cloropropiloxiamina
10	3-Cloropropiloxiamina
	2,3-Dicloropropiloxiamina
	4-Bromobutoxiamina
	2-Clorohexiloxiamina
	Ciclobutiloxiamina
15	Ciclopentiloxiamina
	Ciclohexiloxiamina
	Cicloheptiloxiamina
	Fenoxiamina
	p-Toliloxiamina
20	Xililoxiamina
	Mesitiloxiamina
	p-Etilfenoxiamina
	α -Naftiloxiamina
	β -Naftiloxiamina
25	Metoximetoxiamina
	Metoxietoxiamina
	Metoxipropiloxiamina
	Etoxietoxiamina
	Norborniloxiamina
30	Norboreniloxiamina



1

Propoxipropoxiamina

Metiltiometoxiamina

Metiltioetoxiamina

Metiltiopropoxiamina

5

Carboximetoxiamina

Carbometoximetoxiamina

Carboetoximetoxiamina

Carbopropoximetoxiamina

Carbohexilmetoxiamina

10

N,N-dimetilaminoetilamina y similares.

15

En la mayoría de los casos se utilizará la hidroxilamina y sus derivados, ilustrados por los compuestos anteriores, o la mezcla de reacción en forma de sal de ácido del grupo amino. Las sales de ácido comunes utilizadas para este fin son el hidrocioruro, el p-tosilato (p-toluensulfonato), el sulfato, sulfito, nitrato, fosfato, formiato, acetato y similares.

20

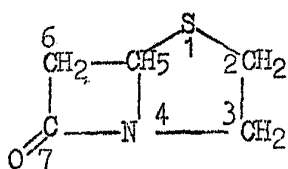
Las sustancias reaccionantes se combinan en un disolvente prótico de bajo punto de ebullición (inferior a 100°C) como un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, etc., sólo o en combinación con un diluyente líquido orgánico aprótico para favorecer la solubilidad, v.g. un alcanato de alquilo como acetato de etilo, acetato de propilo, acetonitrilo, propionitrilo y alcanonitrilo como acetonitrilo, propionitrilo, un nitroalcano, como nitrometano, nitroetano o un disolvente aprótico como benceno, tolueno, xileno, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol, heptano, hexano, ciclohexano y similares. Además, habitualmente se agrega una base para neutralizar cualquier ácido añadido como

30

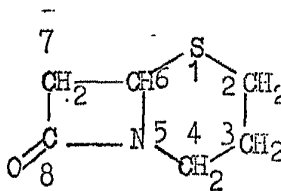


1 sal de la hidroxilamina. También puede servir como cataliza-
 dor de la reacción una base amínica terciaria como piridina
 o una trialkil(C₁-C₄)amina. Es conveniente mantener el pH
 de la mezcla de reacción comprendido entre 4,5 y 7,5 apro-
 5 ximadamente, para que la reacción sea más eficaz. El ácido
 acético, el acetato sódico y pequeñas cantidades de solu-
 ciones acuosas reguladoras de fosfato y borato contribuyen
 a mantener el pH dentro del intervalo deseado.

10 Los materiales de partida, intermediarios y productos
 de cefalosporina específicos de esta invención son denomina-
 dos, por comodidad, utilizando el sistema de nomenclatura
 "cefama" que ha sido adaptado a los compuestos de cefalospo-
 rina a partir de un sistema de nomenclatura análogo a base
 del término "penama" para nombrar los compuestos de penici-
 15 lina específicos. La nomenclatura "penama" para las penici-
 lina ha sido descrita por Sheehan, Henery-Logan y Johnson
 en Journal of the American Chemical Society (JACS) 75, 3292,
 nota al pie 2 (1953). Este sistema fue adaptado a las cefa-
 losporinas por Morin y colaboradores en JACS, 84, 3400
 (1962). De acuerdo con estos sistemas de nomenclatura, los
 20 términos "penama" y "cefama" se refieren respectivamente a
 los siguientes sistemas de anillos saturados:



Penama



Cefama

30 El término "cefama" se refiere a la estructura del
 anillo de cefama que contiene un doble enlace, cuya posición

409979 - 18 -



1 es indicada mediante un número entero que precede al término
no "cefema" y denota el átomo de carbono de numeración más
baja al que está unido el doble enlace. Algunas personas pre-
fieren indicar la posición del doble enlace mediante el uso
5 de un prefijo " Δ " con un supraíndice entero o mediante la
palabra "delta" con la misma relación numeral. Sin embargo,
preferimos no utilizar el símbolo delta. Por ejemplo, un
éster de sulfóxido de 3-formilcefalosporina utilizado como
material de partida en la preparación de los compuestos de
esta invención puede ser denominado 1-óxido de 3-formil-7-
10 fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo. Un
compuesto de esta invención puede ser denominado ácido 3-me-
toxi-iminometil-7-[D- α -amino- α -fenilacetamido]-3-cefem-4-
carboxílico.

15 En la preparación de los compuestos, la hidroxilamina
o el derivado O-sustituído de la misma se mezcla con el éster
de sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalosporina, prefe-
riblemente estando este último disuelto, por lo menos par-
cialmente, en un medio líquido orgánico sustancialmente
20 anhidro, a temperaturas comprendidas entre las superiores
al punto de congelación de la mezcla y las temperaturas de
reflujo (generalmente no superiores a 150°C) hasta que se
ha formado el éster de sulfuro o de sulfóxido de 3-oxi-imino-
metilcefalosporina. La mezcla puede dejarse en reposo duran-
te varias horas pero es preferible agitarla para garantizar
25 el contacto de las sustancias reaccionantes y reducir el
tiempo de reacción. Cuando la reacción es completa, el éster
de sulfuro o de sulfóxido de 3-oxi-iminometilcefalosporina
puede ser separado de la mezcla de reacción y purificado por
medios convencionales. Habitualmente es suficiente un equi-
30



1 valente molar del reactivo del tipo de hidroxilamina por ca-
da mol de éster de sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalospo-
rina de partida, aunque la eficacia en la práctica puede re-
querir el uso de un exceso del reactivo para garantizar la
5 reacción completa de la 3-formilcefalosporina que es un pro-
ducto más caro.

Entre los ejemplos de ésteres de sulfuro o sulfóxido
de 3-oxi-iminometilcefalosporina de esta invención y de los
reactivos de hidroxilamina que se hacen reaccionar con los
10 ésteres de sulfuro o sulfóxido de 3-formilcefalosporina para
prepararlos, citaremos los siguientes:

1-óxido de 3-isopropoxi-iminometil-7-(5'-acetilamino-
adipoilamido)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo a partir
de isopropiloxiamina;

15 1-óxido de 3,2-bromoetoxi-iminometil-7-fenoxiacetami-
do-3-cefem-4-carboxilato de terc-pentenilo a partir de
2-bromoetoxiamina;

20 1-óxido de 3-fenoxi-iminometil-7-(2',2'-dimetil-2'-
fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de terc-pentinilo a
partir de fenoxiamina;

1-óxido de 3-norborniloxi-iminometil-7-fenilacetamido-
3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo a partir de norbornil-
oxiamina;

25 1-óxido de 3-(p-toluiloxi-iminometil)-7-acetamido-3-
cefem-4-carboxilato de benzohidrilo a partir de p-toluiloxi-
amina;

1-óxido de 3-(N,N-dimetilaminoetoxi-iminometil)-7-fe-
noxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a par-
tir de N,N-dimetilaminoetoxiamina;

30 1-óxido de 3-xililoxi-iminometil-7-fenilacetamido-3-

409979

-20 -

22



1 cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo a partir de xililoxi-
amina;

1-óxido de 3- α -naftiloxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-
3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a partir de
5 α -naftiloxiamina;

1-óxido de 3-ciclopentiloxi-iminometil-7-tienilaceta-
mido-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo a partir de ciclo-
pentiloxiamina;

1-óxido de 3-cicloheptiloxi-iminometil-7-[5'-(amino
10 protegido)-adipoilamido]-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo
a partir de cicloheptiloxiamina;

1-óxido de 3-metoximetoxi-iminometil-7-fenoxiacetami-
do-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo a partir de me-
toximetoxiamina;

1-óxido de 3-metiltiometoxi-iminometil-7-(4'-hidroxi-
15 fenoxiacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de succinimidometilo
a partir de metiltiometoxiamina;

1-óxido de 3-carbometoximetoxi-iminometil-7-(3'-hidro-
xifenilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de ftalimidometilo
20 a partir de carbometoximetoxiamina;

1-óxido de 3-carbohexiloximetoxi-iminometil-7-fenil-
mercaptoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 2-yodoetilo a
partir de carbohexiloximetilamina;

1-óxido de 3-carboisopropiloximetoxi-iminometil-7-fe-
noxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo a
25 partir de carboisopropiloximetoxiamina;

1-óxido de 3-carboximetoxi-iminometil-7-[D- α -fenil- α -
(terc-butoxicarbonilamino)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato
de bencilo a partir de carboximetoxiamina;

7-acetamido-3-carboximetoxi-iminometil-3-cefem-4-car-
30

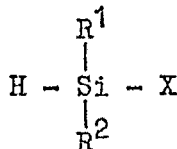


- 1 boxilato de terc-butilo a partir de carboximetoxiamina;
7-[hexahidro-1-H-azepin-1-ilmetilimino]-3-(N,N-dimetilaminoetoxi-iminometil)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-bencilo a partir de N,N-dimetiliminoetoxiamina;
- 5 7-(hexahidro-1H-azepin-1-ilmetilimino)-3-(carboetoxi-metoxi-iminometil)-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo a partir de carboetoximetoxiamina;
1-óxido de 7-(tetrahidro-1H-4'-oxazin-1-ilmetilimino)-3-fenoximetoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidró a partir de fenoximetoxiamina;
- 10 7-(N,N-dimetilaminometilimino)-3-(propiloximetoxi-iminometil)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo a partir de N,N-dimetilaminometoxiamina;
7-(2'-carboxi-2'-fenilacetamido)-3-fenoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de ftalimidometilo a partir de fenoxiamina;
- 15 7-(2'-hidroxi-2'-fenilacetamido)-3-(carboximetoxi-iminometil)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidró a partir de carboximetoxiamina;
- 20 7-(2'-fenoxi-2',2'-dimetilacetamido)-3-N,N-dimetilaminoetoxi-iminometil)-3-cefem-4-carboxilato de benzohidró a partir de N,N-dimetilaminoetoxiamina;
7-acetamido-3-etoxietoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidró a partir de etoxietoxiamina;
- 25 7-formamido-3-bifenililoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidró a partir de bifenililoxiamina y similares.
- 30 Son ejemplos de los ésteres de oxi-iminometilcefalosporina los de los ésteres de sulfóxido de 3-oxi-iminometilcefalosporina antes citados, que han sido reducidos por mé-



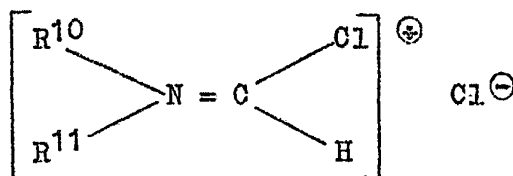
1 todos conocidos para reducir el azufre de la posición 1 al
 estado de sulfuro bivalente. Los procedimientos para redu-
 cir los ácidos y ésteres de Δ^3 -cefalosporinsulfóxido a
 los correspondientes sulfuros están descritos, por ejemplo,
 5 en la solicitud de patente estadounidense número de serie
 764.925, presentado el 3 de Octubre de 1968. En pocas pala-
 bras, mediante este procedimiento un éster de sulfóxido de
 3-oxi-iminometilcefalosporina puede ser tratado con un agen-
 te reductor seleccionado entre el grupo formado por:

- 10 1. hidrógeno en presencia de un catalizador de hidro-
 genación,
 2. cationes estannoso, ferroso, cuproso o manganeso,
 3. aniones ditionito, yoduro o ferrocianuro,
 4. compuestos de fósforo trivalente con un peso mo-
 lecular inferior a 500 aproximadamente,
 15 5. compuestos de halosilano de fórmula



20 donde X es cloro, bromo o yodo y cada uno de los radicales
 R^1 y R^2 es hidrógeno, cloro, bromo, yodo o un radical hidro-
 carbonado exento de insaturación alifática y conteniendo de
 1 a 8 átomos de carbono y

- 25 6. un cloruro de clorometileniminio de fórmula



30 donde R^{10} y R^{11} , por separado, representan un grupo alquilo
 C_1 a C_3 o bien, unidos al átomo de nitrógeno al que están
 enlazados, completan un anillo heterocíclico monocíclico



1 conteniendo de 5 a 6 átomos formadores de anillo y un total
de 4 a 8 átomos de carbono, en presencia o ausencia de un
agente activante (según la elección del agente reductor) que
es un haluro de un ácido del carbono, azufre o fósforo, cu-
5 yo haluro de ácido es inerte a la reducción por el agente
reductor y presenta una constante de hidrólisis de segundo
orden igual o mayor a la del cloruro de benzoilo, en un me-
dio líquido sustancialmente anhidro, a una temperatura com-
prendida aproximadamente entre -20°C y 100°C , para formar el
10 éster de 3-oxi-iminometilcefalosporina.

 Cuando la reducción del sulfóxido es completa, el és-
ter de 3-oxi-iminometilcefalosporina puede ser tratado por
varios métodos. Si la cadena lateral 7-acilamido es la de-
seada, entonces el grupo éster puede ser separado por méto-
15 dos conocidos para obtener el ácido de 3-oxi-iminometilcefa-
losporina antibióticamente activo, ya sea como tal o como
sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo de estos ácidos
es el ácido 3-metoxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-
4-carboxílico, que puede derivar de la penicilina V. Otro
ejemplo es la sal sódica del ácido 3-carboximetoxi-iminome-
20 til-7-(2"-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, que puede
derivar de una cefalotina de partida. Sin embargo, en algu-
nos casos, se desea separar el grupo 7-acilo, tal como el
fenoxiacetilo (procedente de la penicilina V) o el fenilace-
tilo (procedente de la penicilina G) para obtener el respec-
25 tivo compuesto del núcleo éster o ácido de 7-amino-3-oxi-
iminometilcefalosporina, ya sea como tal o en forma de una
sal de adición de ácido del mismo, para uso en la obtención
de los compuestos ácidos y salinos del antibiótico 3-oxi-
30 iminometilcefalosporina, algunos de los cuales presentan un

409979

- 24 -



1 espectro antibiótico que es diferente del de los antibióti-
cos actualmente existentes en el mercado. En estos casos,
el éster de 7-acilamido-3-oxi-iminometilcefalosporina es
tratado siguiendo uno cualquiera de los procedimientos co-
5 nocidos, por ejemplo con PCl_5 /piridina:metanol:agua para
escindir la cadena lateral 7-acídica. Alternativamente, pue-
de seguirse un procedimiento de escisión con cloruro de ni-
trosilo, descrito en la patente estadounidense 3.188.311
o un procedimiento mejorado descrito en la patente estado-
10 unidense 3.261.832. Otros procedimientos de escisión del
grupo 7-acilo de los compuestos de cefalosporina están des-
critos, por ejemplo, en la patente estadounidense 3.272.809
y en la solicitud de patente estadounidense 805.823, pre-
sentada el 10 de Marzo de 1969. Los compuestos de éster de
15 7-amino-3-oxi-iminoetilcefalosporina pueden ser purificados
y recuperados por procedimientos ahora conocidos, como los
descritos en la patente estadounidense 3.507.860. A conti-
nuación citamos algunos ejemplos de los compuestos de éste-
res y ácidos de 7-amino-3-oxi-iminometilcefalosporina de
esta invención:

20 p-Toluensulfonato de 7-amino-3-metoxi-iminometil-3-
cefem-4-carboxilato de terc-butilo.

4-Clorobenzosulfonato de 7-amino-3-carbometoximetoxi-
iminometil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25 1-Naftilensulfonato de 7-amino-3-fenoxi-iminometil-3-
cefem-4-carboxilato de benzohidrido.

Acido 7-amino-3-(2'-cloroetoxi-iminometil)-3-cefem-4-
carboxílico.

30 3,4-Diclorobenzosulfonato de ácido 7-amino-3-metoxi-
metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxílico.

409979

22



1 Hidrocloruro de ácido 7-amino-3-(N,N-dimetilaminoeto-
 toxi-iminometil)-3-cefem-4-carboxílico.

 Sulfato de ácido 7-amino-3-(N,N-dimetilaminoetoxi-imino-
 metil)-3-cefem-4-carboxílico y similares.

5 Los ésteres y ácidos de 7-amino-3-oxi-iminometilcefa-
 losporina y sus sales son después reacilados en procedimien-
 tos en etapas únicas o múltiples para preparar nuevos anti-
 bióticos de 3-oxi-iminometilcefalosporina de esta invención.
10 Por ejemplo, estos compuestos de 7-amino-3-oxi-iminometil-
 cefalosporina pueden ser acilados con D-fenilglicina, D-(3-
 hidroxifenil)glicina, D-(4-hidroxifenil)glicina, D-(3,4-di-
 clorofenil)glicina o compuestos similares, en los que los
 grupos aminos están protegidos, utilizando los conocidos
 anhídridos mixtos, carbo-di-imidas, haluros de acilo u otros
15 productos intermedios activados para obtener los respectivos
 ésteres o ácidos de 7-[2'-D-amino(N-protégido)-2'-fenilace-
 tamido]-3-oxi-iminometilcefalosporina. Los grupos protecto-
 res del grupo amino y de cualquier grupo carboxilo pueden
 ser separados por procedimientos conocidos para obtener los
20 respectivos ácidos 3-oxi-iminometilcefalosporánicos. Entre
 los ejemplos citaremos los siguientes:

 Acido 3-hidroxiliminometil-7-[D-2'-amino-(2'-fe-
 nilacetamido)]-3-cefem-4-carboxílico.

25 Acido 3-metoxi-iminometil-7-[D-2'-amino-(3"-hi-
 fenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

 Acido 3-carboxi-iminometil-7-[D-2'-amino-2'-(4-hidro-
 xifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

30 Acido 3-[2'-fenoxi-iminometil-7-[D-2'-amino-2'-(3",5"-
 dicloro-4"-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico y
 similares, que pueden ser recuperados como zwitteriones,

409979

- 26 -

22



1 sales de adición de ácidos o sales con cationes farmacéuti-
camente aceptables.

Los ácidos 7-fenilglicil- y 7-tienilglicil-3-oxi-imino-
metil-3-cefem-4-carboxílicos pueden reaccionar con cloroformio
5 miato de metilo, un complejo de trióxido de azufre/trietil-
amina o guanilcarbonilazida para dar los compuestos 7-[2-
(N-metoxicarbonilamino)-, 7-[2-(N-sulfonamido) o 7[2-(N-
guanilureido)]. Por ejemplo, el ácido 7-(2'-amino-2'-fenil-
acetamido)-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxílico puede
10 reaccionar en acetonitrilo con un equivalente de cloroformio
de metilo y un equivalente de piridina para formar ácido
7-(2'-metoxicarbonilamino-2'-fenilacetamido)-3-metoxi-imino-
metil-3-cefem-4-carboxílico. El mismo derivado de fenilgli-
cina en cloruro de metileno puede reaccionar con el complejo
15 trióxido de azufre/trietilamina, en presencia de trietil-
amina, para formar ácido 7-(2'-sulfonamido-2'-fenilacetami-
do)-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxílico. Análogamente,
este derivado de fenilglicina puede ser tratado en agua con-
teniendo algo de trietilamina con guanilcarbonilazida (pre-
parada a partir de hidrocloruro de guanilsemicarbazida y
20 nitrito sódico en agua) para formar ácido 7-(2'-guanilurei-
do-2'-fenilacetamido)-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxí-
lico.

Los compuestos de 7-amino-3-oxi-iminometilcefalospori-
na también pueden ser acilados con derivados de ácido fenil-
25 malónico o de ácido mandélico para obtener compuestos como:

Acido 3-etoxi-iminometil-7-[D-2'-carboxi-2'-fenil-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,

Acido 3-2'-cloropropoxi-iminometil-7-[D-2'-carboxi-
2'-(3''-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,

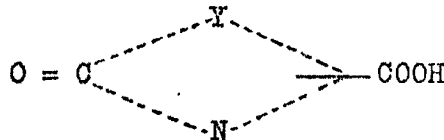
30



1 Acido 3,4-clorofenoxi-iminometil-7-[D-2'-carboxi-2'-(4"-hidroxifenil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico,

Acido 3-metoximetoxi-iminometil-7-[D-2'-hidroxi-2'-fenilacetamido]-3-cefem-4-carboxílico y similares.

5 Los compuestos de 7-amino-3-oxi-iminometilcefalosporina pueden ser acilados con grupos acílicos heterocíclicos nitrogenados de fórmula:



10 descritos, por ejemplo, en la patente estadounidense 3.308.128. Algunos ejemplos de las 3-oxi-iminometilcefalosporinas de esta invención que contienen estos grupos son:

15 Acido 3-metoxi-iminometil-7-(5-oxopirrolidin-2-carbonamido)-3-cefem-4-carboxílico,

Acido 3-ciclohexiloxi-iminometil-7-(1'-propil-5-oxopirrolidin-3-carbonamido)-3-cefem-4-carboxílico,

Acido 3-fenoxi-iminometil-7-(1-metil-6-oxonicotinamido)-3-cefem-4-carboxílico y similares.

20 Análogamente, los compuestos de ésteres o ácidos de 7-amino-3-oxi-iminometilcefalosporina pueden ser acilados con los grupos acílicos heterocíclicos descritos en las patentes estadounidenses 3.218.318 de Flynn, y 3.516.997, 3.360.515 y 3.365.449 de Takano y colaboradores, para obtener nuevos compuestos de 3-oxi-iminometilcefalosporina que
25 son útiles como intermediarios o, cuando se convierten en la forma ácida, como antibióticos de cefalosporina.

30 Los compuestos de ésteres y ácidos 7-amino-3-oxi-iminometil-3-cefem-4-carboxílicos y sus sales pueden ser acilados en el nitrógeno 7-amínico con una amplia variedad de

409979



1 grupos acilo conocidos por contribuir por lo menos a proporcionar cierta actividad antibiótica a los ácidos de cefalosporina resultantes obtenidos. Pueden citarse numerosas referencias de patentes anteriores. Damos algunos ejemplos:

5 Los ácidos propiónicos sustituidos, en la patente estadounidense nº 3.338.896;

los ácidos carboxílicos α -sustituidos, en la patente estadounidense nº 3.338.897;

10 los ácidos α - o β -azidocarboxílicos, en la patente estadounidense nº 3.340.257;

los ácidos heterociclocarboxílicos nitrogenados descritos en la patente estadounidense nº 3.360.515;

los ácidos γ icocarboxílicos sustituidos, en la patente estadounidense 3.365.449;

15 los cloruros de fenilacetilo sustituidos, en la patente estadounidense nº 3.431,259;

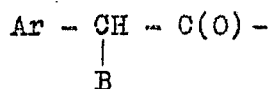
los ácidos carboxílicos α, β -insaturados, en la patente estadounidense nº 3.453.272;

20 el cloruro de α -(piridiltio)acetilo, en la patente estadounidense nº 3.503.967;

el ácido 5-metil-1H-tetrazol-1-acético y otros ácidos heterocíclicos, en la patente estadounidense nº 3.516.997;

25 los ácidos sidnónicos, v.g. ácido sidnon-3-acético, ácido sidnon-3-propiónico y otros, en la patente estadounidense nº 3.530.123.

Sin embargo, un grupo preferido de cadenas laterales 7-acílicas para los compuestos de la invención son los de fórmula general:



30



1 donde Ar es 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, fenilo, fenilo
sustituído con cloro o bromo en las posiciones 3-, 4- y/o 5,
sidnonacetilo, o tetrazolacetilo y B es

5
$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{NH} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{NHSO}_3\text{H}, -\text{NH}_2, -\text{NHCNHCNH}_2, -\text{COOH}, -\text{OH}, -\text{CN}, -\text{N}_3 \text{ o } -\text{C}(\text{O})\text{NH}_2. \end{array}$$

El ácido 3-oxi-iminometilcefalosporánico, o sus sales
farmacéuticamente aceptables, como las de sodio, potasio,
calcio, ciclohexano-bis(metilamina), amonio, monoetanolami-
na y similares, pueden ser formulados en una forma farmacéu-
tica líquida, por ejemplo en agua, solución salina isotónica
10 o similares y administrados mediante inyección intramuscular
o intravenosa para proporcionar dosis del orden de 125 mg
a 16 g al día, según el peso corporal del paciente, el esta-
do de la enfermedad en tratamiento y otros factores que com-
peten al médico del paciente. En algunos casos, estos com-
puestos podrían ser administrados de 1 a 6 veces al día por
vía oral, en preparados en cápsulas o tabletas conteniendo
de 125 a 500 mg por tableta o cápsula, en cuyo caso el com-
puesto podría ser diluído con almidón, talco, carboximetil-
celulosa u otro diluyente convencional de calidad farmacéu-
tica.

Como ya se ha indicado, los compuestos de 3-oxi-imino-
metilcefalosporina de esta invención son generalmente útiles
como antibióticos o como intermediarios en los procedimien-
tos de preparación de estos compuestos antibióticamente ac-
tivos. Los ácidos 7-acilamido-3-oxi-iminometilcefalosporáni-
cos, sus sales y zwitteriones poseen actividad antibiótica
frente a diversos microorganismos Gram-positivos o Gram-ne-
gativos. Sorprendentemente, algunos de estos compuestos han
demostrado actividad antibiótica contra Serratia marcescens

409979

- 30 -



1 en ensayos de selección primaria normales.

La invención es ilustrada además mediante los siguientes ejemplos detallados que no pretenden limitar el alcance de la misma.

5 EJEMPLO 1

1-Oxido de 3-metoxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 165 mg (alrededor de 0,4 milimoles) de 1-óxido de 3-formil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en 3 cc de etanol se añaden 5 gotas de piridina y después 34 ml de hidrocloreuro de metoxiamina. Pronto aparece un denso precipitado blanco que se recoge para dar 100 mg de 1-óxido de 3-metoxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo, p.f. 201-204°C. Los espectros infrarrojo (IR), ultravioleta (UV) y de resonancia magnética nuclear (RMN) de este compuesto concuerdan con la estructura atribuída. Una muestra analítica, recristalizada de etanol, tiene un punto de fusión de 207-210°C.

20 Análisis:

Calculado: C, 54,41; H, 5,43; N, 9,06 %

Encontrado: C, 54,37; H, 5,71; N, 8,84 %

EJEMPLO 2

3-Metoxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución enfriada de 667 mg del éster de O-metiloxima de sulfóxido del Ejemplo 1 en 25 cc de una mezcla 4:1 de acetonitrilo y dimetilformamida se añaden 1,05 g de cloruro estannoso en polvo y 1,5 cc de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agita durante media hora en frío (4°C)

30



22

1 y después durante $3\frac{1}{2}$ horas a la temperatura ambiente. Des-
pués la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se recoge
en acetato de etilo y la mezcla se lava cuatro veces con so-
lución acuosa fría de ácido clorhídrico al 5 %, dos veces
5 con solución acuosa de bicarbonato sódico y una vez con so-
lución acuosa de cloruro sódico y después la fase orgánica
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora para
dar como residuo 690 mg de un aceite amarillo pálido. Por
recristalización del aceite de éter etílico se obtienen cris-
10 tales del producto del título, p.f. 149-152°C. La estructura
del compuesto del título es comprobada por espectroscopía
IR, UV y RMN. El análisis elemental es el siguiente:

Calculado: C, 56,37; H, 5,63; N, 9,39 %

Encontrado: C, 56,33; H, 5,66; N, 9,57 %

15

EJEMPLO 3

7-Amino-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de terc-
butilo

20

25

30

A una solución de 224 mg (0,5 milimoles) de 3-metoxi-
iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-
butilo en 25 cc de benceno seco se añaden 56 mg de piridina
(1,4 equivalentes) y 146 mg de pentacloruro de fósforo. La
mezcla se calienta en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas
a 58°C, se evapora a sequedad, el residuo se recoge en meta-
nol enfriado con hielo y la solución se deja en reposo du-
rante 2,25 horas a la temperatura ambiente. La solución me-
tanólica se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en
12 cc de tetrahidrofurano mezclado con 12 cc de solución
acuosa reguladora a pH 4,5. Después de permanecer en reposo
durante 10 minutos, la solución es parcialmente evaporada,
agregándose acetato de etilo a continuación. El pH de la

409979

22



1 mezcla se ajusta a 7,3 con bicarbonato sódico. Se separa la
 capa orgánica, se lava con solución acuosa de cloruro sódico,
 se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora
 hasta pequeño volumen, de cuyo residuo cristaliza la amina,
 5 7-amino-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de terc-
 butilo, p.f. 177-179°C.

La estructura fue comprobada por RMN: δ 8,32 singlete
 (1H), δ 3,91 singlete (3H), que es indicativo de una O-me-
 tilalóxima.

10

Análisis:

Calculado: C, 49,83; H, 6,11; N, 13,41 %

Encontrado: C, 49,85; H, 6,02; N, 13,26 %

EJEMPLO 4

3-Metoxi-iminometil-7-(2'-tienil)-acetamido-3-cefem-4-car-
 15 boxilato de terc-butilo

15

A una mezcla fría (4°C) de 156 mg de 7-amino-3-metoxi-
 imino-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo (0,5 milimoles)
 y 84 mg de bicarbonato sódico (1 milimol) en 10 cc de tetra-
 hidrofurano seco se añaden 12 gotas (alrededor de 1,5 mili-
 20 moles) de cloruro de 2-tienilacetilo recién destilado. Des-
 pués de agitar la mezcla durante 30 minutos en frío (4°C) y
 luego durante 45 minutos a la temperatura ambiente, se en-
 fría la mezcla de nuevo y se añade una pequeña cantidad de
 agua, continuando la agitación durante 15 minutos. Se añade
 25 acetato de etilo y se realizan varias extracciones con solu-
 ción acuosa saturada de cloruro sódico (dos veces), con solu-
 ción acuosa fría (4°C) de ácido clorhídrico al 5 % (dos ve-
 ces), solución de bicarbonato sódico (tres veces) y solu-
 ción de cloruro sódico y después la fase orgánica se seca
 30 sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a sequedad dan-

30



1 do 218 mg de un sólido de color crema. Por recristalización
del sólido en tetracloruro de carbono se obtienen 115 mg
del compuesto del título, p.f. 170-173°C. El compuesto es
caracterizado además por los valores de los espectros IR,
5 UV y RMN así como por el siguiente análisis elemental:

Calculado: C, 52,15; H, 5,29; N, 9,60

Encontrado: C, 52,12; H, 5,18; N, 9,45.

EJEMPLO 5

3-Metoxi-iminometil-7-[2'-hidroxi-2'-fenilacetamido]-3-cefem-
10 4-carboxilato de terc-butilo

15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4,
el éster del núcleo, 7-amino-3-metoxi-iminometil-3-cefem-
4-carboxilato de terc-butilo, es tratado con cloruro de
2-formiloxi-2-fenilacetilo para dar el éster del núcleo ce-
fema acilado. La desesterificación se realiza en ácido fórmico
al 98-100 % durante 1 hora después de la evaporación,
el residuo se deja en reposo en solución de bicarbonato só-
dico durante 2,5 horas y el compuesto del título se obtiene
por acidulación y extracción en acetato de etilo.

EJEMPLO 6

20 3-Metoxi-iminometil-7-[2'-carboxi-2'-fenilacetamido]-3-
cefem-4-carboxilato de terc-butilo

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, el éster del
núcleo, 7-amino-3-metoxi-imino-3-cefem-4-carboxilato de terc-
butilo se trata con cloruro de 2-terc-butoxicarbonil-2-fe-
nilacetilo para formar el éster del núcleo de cefema acila-
do. Por tratamiento con ácido fórmico al 98-100 % durante
1 hora se obtiene el compuesto del título.

409979



1

EJEMPLO 7

Acido 3-metoxi-iminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico

5

Una solución de 100 mg de 3-(0-metilhidroxilimino)-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo y 15 cc de solución de ácido fórmico al 98-100 % se deja en reposo durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de evaporar la solución a sequedad, el residuo se recoge en éter etílico y se separa por decantación de 2 mg de sustancia insoluble. Concentrando la solución a volumen reducido y refrigerando la mezcla concentrada se obtienen cristales del compuesto del título, p.f. 102-112°C. La estructura del mismo es confirmada por espectros IR, UV y RMN. Este material ácido presenta actividad antibiótica contra Bacillus subtilis en un bioautograma de un cromatograma de papel del compuesto. El análisis del compuesto es el siguiente:

10

15

Calculado: C, 52,17; H, 4,38; N, 10,74 %

Encontrado: C, 52,12; H, 4,49; N, 10,60 %.

EJEMPLO 8

20

1-Oxido de 3-hidroxilimino-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo

25

A una solución de 2,0 g (4,62 milimoles) de 1-óxido de 3-formil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de terc-butilo en 60 cc de etanol se añaden 549 mg (1,5 equivalentes) de piridina y después 347 mg (1 equivalente) de hidrocloreuro de hidroxilamina. Esta mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas, se evapora a sequedad, se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa fría (4°C) de ácido clorhídrico al 5 %, solución acuosa de bicarbonato sódico y solución de cloruro sódico, se seca

30

409979

- 35 -



1 sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora. El producto,
1-óxido de 3-hidroxiiminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-car-
boxilato de terc-butilo, presenta una mancha en cromatogra-
fía en capa fina, diferente de la del material de partida,
5 pero se obtiene en forma de gel, solo escasamente soluble
en la mayoría de los disolventes orgánicos. Se utiliza en
este estado para nuevos experimentos.

EJEMPLO 9

3-Hidroxiiminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato
de terc-butilo

10

15

20

25

30

A una solución enfriada de 713 mg de 1-óxido de
3-hidroxiiminometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato
de terc-butilo en 20 cc de acetonitrilo se añaden 700 mg
de yoduro potásico y 0,7 cc de cloruro de acetilo. Casi in-
mediatamente se produce un cambio de color a pardo rojizo
oscuro. La mezcla de reacción se agita durante 50 minutos
en frío (4°C) y después se evapora a sequedad. El residuo
se recoge en acetato de etilo y la solución se lava dos ve-
ces con solución acuosa de cloruro sódico que contiene algo
de tiosulfato sódico, después una vez con solución acuosa
de bicarbonato sódico, solución acuosa de cloruro sódico y
luego se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora
para dar 780 mg de la oxima del sulfuro crudo, el compuesto
del título, que da una mancha en un cromatograma en capa
fina. Este material se cromatografía sobre gel de sílice-
15 % de agua y el material purificado se cristaliza en te-
tracloruro de carbono para dar el compuesto del título, p.f.
169-172°C, cuyos espectros IR, UV y RMN son satisfactorios.
El análisis elemental es el siguiente:

Calculado: C, 55,42; H, 5,35; N, 9,70 %

Encontrado: C, 55,24; H, 5,24; N, 9,68 %



1 Una parte de esta oxima de sulfuro se trata con
ácido fórmico para separar el grupo éster. El ácido resul-
tante presenta actividad antibiótica contra B. subtilis en
un bioautógrafo de un cromatograma en papel.

5 EJEMPLO 10

Acido 3-metoxi-iminometil-7-(1H-tetrazol-1-il)-acetamido-3-
cefem-4-carboxílico

10 Una solución enfriada (0-5°C) de 153 mg (0,3 mili-
moles) de 3-hidroximetil-7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-
cefem-4-carboxilato de benzohidrilo en 10 cc de acetona se
oxida con 15 gotas de reactivo de Jones para formar 125 mg
de 3-formil-7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-cefem-4-carboxi-
lato de benzohidrilo crudo. El éster del aldehído crudo se
15 disuelve en 10 cc de una mezcla 1:1 en volumen de metanol/
cloruro de metileno y se enfría a 0-5°C. Se añade una solu-
ción de 22 mg (0,9 x 0,3 milimoles) de hidrocioruro de meto-
xiamina en metanol, seguido de 22 mg (0,9 x 0,3 milimoles)
de piridina en metanol. Después de calentar lentamente la
mezcla resultante durante 45 minutos y agitar la mezcla du-
20 rante 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reac-
ción se evapora a sequedad, el residuo se recoge en acetato
de etilo y se lava con solución fría de ácido clorhídrico
al 5 %, con solución saturada de bicarbonato sódico y con
solución saturada de cloruro sódico y después se seca sobre
25 sulfato magnésico, se filtra y evapora para dar 116 mg de
3-metoxi-iminometil-7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-cefem-
4-carboxilato de benzohidrilo crudo. Este material se puri-
fica por cromatografía preparativa en capa fina (eluyendo
con una mezcla 1:3 en volumen de benceno/acetato de etilo)
para dar 80 mg de 3-metoxi-iminometil-7-(1H-tetrazol-1-il)-
30



1 acetamido-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo. La estruc-
tura de este éster es confirmada por resonancia magnética
nuclear (RMN). Algunas de las absorciones clave son:
-CH=N- a 8,24 δ ; =NOCH₃ a 3,88 δ ; CH de tetrazol a 9,02 δ .
5 Este éster es desesterificado disolviéndolo en 8 cc de ácido
fórmico al 98-100 % y dejando que la mezcla permanezca a la
temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de evapo-
rar el disolvente y purgar con acetato de etilo, el residuo
se tritura con éter etílico caliente para dar 25 mg de un
10 sólido amorfo, ácido 3-metoxi-iminometil-7-(1H-tetrazol-1-
il)acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se caracteriza por
espectro infrarrojo (IR), ultravioleta (UV) [λ_{\max} 301
($\epsilon = 15.300$)], y por bioautograma frente a Bacillus subti-
lis.

15

EJEMPLO 11Acido 3-metoxi-iminometil-7-sidnonacetamido-3-cefem-4-carbo-
xílico

20

25

30

Una solución enfriada (0-5°C) de 52 mg (0,1 mili-
moles) de 3-hidroximetil-7-sidnonacetamido-3-cefem-4-carbo-
xilato de benzohidrilo en 10 cc de acetona se oxida con 5 go-
tas de reactivo de Jones para formar 3-formil-7-sidnonaceta-
mido-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo. Los 37 mg re-
sultantes de éster de aldehído crudo se disuelven en 5 cc
de una mezcla 1:1 en volumen de metanol/cloruro de metileno.
Después de enfriar (0-5°C) se añade un equivalente de piridi-
na (alrededor de 7 mg) y un equivalente (7 mg) de hidroclo-
ruro de metoxiamina. Después de agitar durante 1 hora calen-
tando lentamente, la mezcla de reacción se evapora a seque-
dad, se recoge en acetato de etilo y se lava con solución
saturada de cloruro sódico, con solución fría de ácido clor-

409979

- 38 -

22



1 hídrico al 5 %; con solución saturada de bicarbonato sódico
y con solución saturada de cloruro sódico y después se seca
sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora para dar como
residuo 38 mg de 3-metoxi-iminometil-7-sidnonacetamido-3-
5 cefem-4-carboxilato de benzohidrilo en forma de aceite.

Este producto oleoso se combina con el obtenido en
una reacción similar a una escala de 0,2 milimoles y se pu-
rifica por cromatografía preparativa en capa fina (eluyendo
con una mezcla 1:3 en volumen de benceno/acetato de etilo)
10 para dar 47 mg de 3-metoxi-iminometil-7-sidnonacetamido-3-
cefem-4-carboxilato de benzohidrilo. La estructura de este
éster es confirmada por RMN [-CH=N- a 8,26 δ ; =N-OCH₃ a
3,90 δ ; CH de sidnona a 6,82 δ].

Este éster es desesterificado disolviéndolo en
15 5 cc de ácido fórmico al 98-100 % y dejando la mezcla en
reposo a la temperatura ambiente durante 45 minutos. El áci-
do fórmico se separa a presión reducida y el residuo se pur-
ga una vez con acetato de etilo y después se tritura con
acetato de etilo caliente para dar 17 mg de un sólido amor-
fo, ácido 3-metoxi-iminometil-7-sidnonacetamido-3-cefem-4-
20 carboxílico. Este producto se caracteriza por infrarrojo,
UV [λ_{max} 297 (ϵ =23.100)] y por un bioautograma frente a
B. subtilis

EJEMPLO 12

25 Acido 3-fenoxi-iminometil-7-[2'-(2"-tienil)acetamido]-3-cefem-
4-carboxílico

Se prepara 3-formil-7-[2'-(2"-tienil)acetamido]-3-
cefem-4-carboxilato de benzohidrilo oxidando una solución
fría (0-5°C) de 520 mg (1 milimol) de 3-hidroximetil-7-[2'-
30 (2"-tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo

409979



1 en una mezcla de 14 cc de acetona y 1 cc de N,N-dimetilfor-
mamida con 30 gotas de reactivo de Jones, durante 1,5 minu-
tos. La purificación de la mezcla de reacción resultante
proporciona 580 mg del éster de aldehído crudo.

5 Se disuelve la mitad (alrededor de 0,5 milimoles)
de este éster de aldehído en una mezcla de 8 cc de metanol
y 2 cc de cloruro de metileno y se enfría a 0-5°C. Se añade
una solución de 72 mg (0,5 milimoles) de hidrocioruro de
fenoxiamina y después de 40 mg (0,5 milimoles) de piridina,
10 ambas en metanol. La mezcla se deja calentar lentamente y
pronto aparece un copioso precipitado. Al cabo de 2,75 horas,
se enfría la mezcla de reacción y el producto se recoge fil-
trando con succión para dar 186 mg de cristales de color
crema, sensibles a la luz, con un punto de fusión de 161-
15 164°C, identificados como 3-fenoxi-iminometil-7-[2'-(2"-
tienil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo. La
estructura es confirmada por análisis espectral IR, UV
[λ_{\max} 321 ($\epsilon = 17.700$)] y RMN.

20 A una solución de 122 mg (0,2 milimoles) del éster
anterior en 8 cc de cloruro de metileno se añaden 4 cc de
ácido fórmico al 98-100 %. Después de agitar la mezcla du-
rante 2,5 horas a la temperatura ambiente, se evapora la
mezcla de reacción a sequedad, se purga del ácido fórmico
residual por adición y evaporación de acetato de etilo y el
25 residuo se digiere con éter etílico para dar 55 mg de ácido
3-fenoxi-iminometil-7-[2'-(2"-tienil)acetamido]-3-cefem-4-
carboxílico. La estructura se comprueba por IR, UV
[λ_{\max} 309 ($\epsilon = 17.000$)] y por bioautograma frente a B.
subtilis.

30



EJEMPLO 13

Sal monosódica de ácido 7-acetamido-3-carboximetoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxílico

Se disuelve 1 milimol de 7-acetamido-3-formil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo en 15 cc de una mezcla 1:1:1 de etanol/metanol/cloruro de metileno y después se enfría a 0-5°C. Se añade un equivalente de hemihidrocloruro de ácido aminooxiacético y después un equivalente de piridina en etanol. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos en frío (0-5°C) y durante 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evapora a sequedad, se recoge en acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico [acidulada con una pequeña cantidad de solución fría (0-5°C) de ácido clorhídrico al 5 %] y después con una solución fría (0-5°C) al 5 % de ácido clorhídrico y luego dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se filtra para dar 430 mg de un aceite cuyo RMN indica la presencia del 7-acetamido-3-carboximetoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo deseado.

Por extracción del éster anterior de acetato de etilo en una solución acuosa de bicarbonato sódico, pasan a la capa acuosa 123 mg de cristales de la sal sódica, que se caracteriza por IR y UV [λ_{\max} 304 ($\epsilon = 14.000$)].

Una solución de 100 mg de la sal sódica anterior en 10 cc de ácido fórmico al 98-100 % se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 45 minutos. El ácido fórmico se separa a presión reducida y el producto se purga del ácido fórmico residual por adición y evaporación de acetato de etilo. El residuo se digiere con acetato de etilo dando

409979

- 41 -



1 45 mg de sal sódica de ácido 7-acetamido-3-carboximetoxi-
iminometil-3-cefem-4-carboxílico como sólido amorfo. Este
producto se caracteriza por IR, UV [λ_{\max} 297 ($\epsilon = 16.000$)]
y por bicautograma frente a B. subtilis.

5 EJEMPLO 14

1-Oxido de 7-acetamido-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carbo-
xilato de benzohidrilo

10 A una solución agitada a 20°C que contiene 454 mg
de 1-óxido de 7-acetamido-3-hidroxitometil-3-cefem-4-carboxi-
lato de benzohidrilo disueltos en una mezcla de 10 ml de
dimetilformamida seca y 40 ml de acetona seca se añaden
1,12 ml de reactivo de Jones. Después de agitar a la tempe-
ratura ambiente durante 13 minutos, la mezcla se concentra
a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su vo-
lumen original, se apaga con isopropanol y se vierte en una
15 mezcla de acetato de etilo y solución acuosa saturada de
cloruro sódico. Se separan las capas acuosa y orgánica y la
fase acuosa se extrae de nuevo como antes; las fases combi-
nadas de acetato de etilo se lavan de nuevo con solución
acuosa saturada de cloruro sódico, con solución saturada de
20 bicarbonato sódico y con solución saturada de cloruro sódico,
se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y evaporan
a presión reducida para dar 463 mg de 1-óxido de 3-formil-
7-acetamido-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de
25 benzohidrilo. Este material presenta esencialmente una man-
cha única en un cromatograma en capa fina. Este residuo és-
ter de 3-formilsulfóxido se disuelve en una mezcla de 20 ml
de cloruro de metileno seco y 40 ml de metanol. Después de
enfriar la mezcla a 4°C, se añaden 79 mg de piridina seca
30 y 82,5 mg de hidrocioruro de metoxiamina. Después de agitar

409979

- 42 -

22



1 la solución a 4°C durante 2 horas, se forma un precipitado
que da 92 mg de 1-óxido de 7-acetamido-3-metoxi-iminometil-
3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo; p.f. 216-217°C. Agi-
tando el filtrado durante la noche (unas 17 horas) se obtie-
5 nen 190 mg adicionales de producto, p.f. 214-216°C. Los da-
tos elementales y espectrales, RMN, IR y UV [$\lambda_{\max} = 308$
($\epsilon = 20.000$)] concuerdan con la estructura atribuida. El
filtrado de la segunda masa cristalina se evapora a presión
reducida, el residuo se trata con acetato de etilo y la mez-
10 cla se lava con solución fría de ácido clorhídrico al 5 %,
con solución saturada de bicarbonato sódico y con solución
saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico,
se filtra y evapora a presión reducida para dar 34 mg del
producto del título no cristalino. El análisis elemental es
15 el siguiente:

Calculado: C, 59,86; H, 4,81; N, 8,73 %

Encontrado: C, 59,66; H, 4,87; N, 8,86 %.

EJEMPLO 15

7-Acetamido-3-metoxi-iminometil-3-cefem-4-carboxilato de 20 benzohidrilo

Una solución de 219 mg (0,5 milimoles) de 7-aceta-
mido-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo
en 8 cc de acetona se enfría a 0-5°C y se oxida con 15 go-
tas de reactivo de Jones para formar 7-acetamido-3-formil-
25 3-cefem-4-carboxilato de benzohidrilo. Al cabo de 1 minuto,
la reacción se apaga con isopropanol, se vierte en acetato
de etilo y después se lava con solución saturada de cloruro
sódico, con solución saturada de bicarbonato sódico y con
solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato
30 magnésico, se filtra y evapora. El producto éster de alde-

409979

- 44 -



1

$$\begin{array}{c} \text{Q} \\ | \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{C}(\text{O})- \\ | \\ \text{Q} \end{array}$$
 donde cada símbolo Q representa hi-

5

drógeno o metilo y Ar representa 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, fenilo o fenilo sustituido con cloro, bromo, yodo, flúor, trifluormetilo, hidroxilo, alquilo C₁ a C₃, alquil(C₁ a C₃)oxi, ciano o nitro, estando por lo menos uno de estos sustituyentes en la posición meta o para del anillo fenílico;

10

$\text{Ar}-\text{X}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$, donde X representa oxígeno o azufre y Ar es el definido anteriormente o bien Ar es 4-piridilo cuando X es azufre;

15

$\text{Ar}-\text{CH}-\text{C}(\text{O})$ donde Ar es el definido anteriormente

$$\begin{array}{c} | \\ \text{B} \end{array}$$

20

y B representa $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}_3^{\oplus}$, un grupo amino protegido con un grupo benciloxycarbonilo, alcoxi(C₁ a C₄)carbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, benzohidriloxycarbonilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\underset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, ftalimido, la enamina procedente del acetoacetato de metilo o de acetilacetona,

25

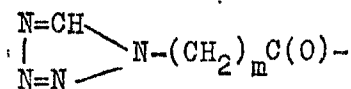
o bien B es $-\text{OH}$ o dicho grupo $-\text{OH}$ protegido por esterificación con un ácido alcanoico C₁ a C₆, $-\text{COOH}$ o dicho grupo $-\text{COOH}$ protegido por esterificación con un alcohol C₁ a C₆ o B es $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, o bien

30



1

R es 2-sidonon-3-alcanoilo (C₁ a C₃) o



donde m es un número entero de 0 a 2;

5

5-aminoadipoilo o 5-aminoadipoilo donde el grupo amino está protegido con un grupo alcanoilo C₁ a C₃ o un grupo cloroalcanoilo C₁ a C₃ y los grupos aminoadipoilo en los que el grupo carboxi está protegido con benzohidrilo, 2,2,2-tricloroetilo, alquilo C₄ a C₆ y nitrobencilo;

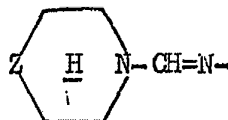
10

R¹ es hidrógeno o bien

R y R¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan H₃N[⊕], un grupo salino con un ácido con un pKa inferior a 4 o un grupo imido cíclico de un ácido dicarboxílico hidrocarbonado C₃ a C₁₂;

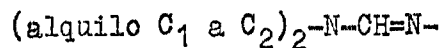
15

el grupo



20

donde Z es (-CH₂)_y, donde y es 1 ó 2 o Z es -O-; o bien R y R¹ unidos al átomo de nitrógeno con el que están enlazados representan el grupo



25

R² es terc-alquilo C₄ a C₆

terc-alquenilo C₅ a C₇

terc-alquinilo C₅ a C₇

bencilo

metoxibencilo

nitrobencilo

30



1

2,2,2-tricloroetilo

3,5-di-(terc-butil)-4-hidroxibencilo

acetoximetilo

pivaloiloximetilo

5

2-yodoetilo

benzohidrilo .

fenacilo

trimetilsililo

succinimidometilo

10

ftelimidometilo

o hidrógeno y

Y es -H

alquilo C_1 a C_6 haloalquilo C_2 a C_6 donde el halógeno es

15

cloro o bromo

hidrocarburo aromático C_6 a C_{12} cicloalquilo C_4 a C_7 alquilen(C_1 a C_3)-X-alquilo(C_1 a C_3), don-

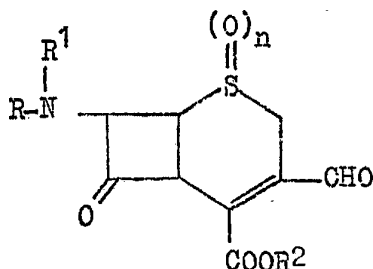
de X es oxígeno o azufre

20

 $-CH_2COOR^3$ donde R^3 es hidrógeno o alquilo C_1 a C_6 o $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de 3-formal-cefalosporina de fórmula:

25



30



27 MAY 1967

1 donde R, R¹, R² y n son los definidos anteriormente, con hidroxilamina, una hidroxilamina O-sustituída N-no sustituida de fórmula H₂N-O-Y, donde Y es el definido anteriormente
5 o una sal de la misma, y opcionalmente transformar los grupos R, R¹ y R² en otros grupos R, R¹ o R².

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando n es 1 el éster sulfóxido se reduce al sulfuro.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque cuando R y R¹ son un grupo acilo, se escinde el grupo para dar R y R¹ como hidrógeno.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el grupo 7-amino es acilado para dar el grupo R o R¹ deseado.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque el grupo 7-amino es acilado con un agente acilante siendo un grupo protector amino y/o carboxilo y separando dichos grupos protectores para dar el grupo R y R¹ deseado.

6. Un procedimiento según las Reivindicaciones 3, 4 ó 5 caracterizado por desesterificar el grupo R² a hidrógeno o a una sal del mismo.

7. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 4 ó 5, caracterizado porque n es 1; R es Ar-X-CH₂-C(O)- donde X es -O- y Ar es fenilo o alcanilo C₁ a C₈, R¹ es hidrógeno; R² es terc-alquilo C₄ a C₆, benzohidrilo o nitrobenzilo e Y es alquilo C₁ a C₆.

8. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, caracterizado porque n es 0; R es alcanilo C₁ a C₈, fenoxiacetilo, fenilacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo,

409979



1 5-aminoadipilo en el que el grupo amino está protegido con un grupo alcanilo C₁ a C₃ o un grupo cloroalcanilo C₁ a C₃ y los grupos carboxi están protegidos con benzohidrilo, 2,2,2-tricloroetilo, terc-alquilo C₄ a C₆ o nitrobencilo,



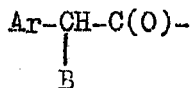
o

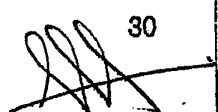


15 donde en cada fórmula Z es hidrógeno, -OH, -OH protegido por esterificación con un ácido alcanico C₁ a C₆, -COOH, -COO-alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono en el alquilo o bien Z es -N₃, -CN, -C(O)NH₂, -NSO₃H^H o -NH-C(O)-NH-C-NH₂; R¹ es hidrógeno; R² es terc-alquilo C₄ a C₆, benzohidrilo o nitrobencilo e Y es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

20 9. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque n es 0, R y R¹ son hidrógeno, R² es terc-alquilo C₄ a C₆, benzohidrilo o nitrobencilo e Y es alquilo C₁ a C₆ y las sales de estos compuestos con un ácido con un pKa inferior a 4.

25 10. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque n es 0; R está seleccionado entre el grupo formado por cloroacetilo, bromoacetilo, 2-tienilacetilo, cianoacetilo, sidnonacetilo, un radical de fórmula



30 

donde Ar es 2-tienilo o fenilo y B es -OH, -COOH, -CN, -N₃,

- 49 -
409979



1 -C(O)NH₂, -NSO₃H o -NC(O)-NH-C-NH₂, -NH-C(O)OCH₃ o R es el
||
NH

grupo



R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno e Y está seleccionado entre el grupo formado por -H, alquilo C₁ a C₆ e hidrocarburo C₆ a C₁₂ y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

10 11. 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 COMPUESTOS DE
3-OXI-IMINOMETILCEFALOSPORINA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 de diciembre de 1.972

BERNARDO JUNGRIA

P. D. M.

20

25

30