

419927

-6 DIC. 1973

P.- 55.777

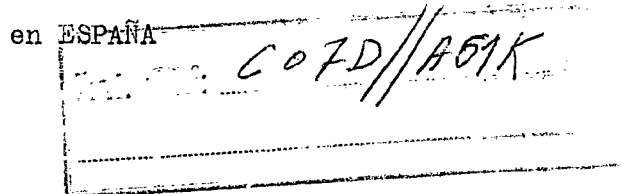
3.109-270  
Cephalosporin 175

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

1er. CERTIFICADO DE ADICION

en ESPAÑA



A nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

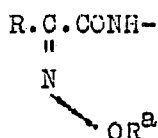
establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 402.651, solicitada el día 12 de Mayo de 1.972, por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA CEFALOSPORINA"

(Clase Internacional C07d)

**POOR  
QUALITY**

Esta invención se refiere a mejoras o modificaciones de la invención descrita en la Solicitud de Patente española, N<sup>o</sup> 402.651 en la que se han descrito y reivindicado ácidos 7(2)-acilamidocef-3-em-4-carboxílicos y derivados no tóxicos de los mismos en que dicho grupo acilamino tiene la estructura



10 en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico y R<sup>a</sup> es un grupo orgánico monovalente eterificante unido al átomo de oxígeno a través de un átomo de carbono, siendo dichos compuestos isómeros sin o existiendo como mezclas que contienen por lo menos 75% del isómero sin. (Los compuestos son denominados con referencia a "cefam" según J.Amer.Chem.Soc. 84, 3400 (1962), haciendo referencia la expresión "cefem" a la estructura básica cefam con un doble enlace; las configuraciones sin y anti se asignan sobre la base del trabajo de  
15 Ahmad y Spencer descrito en Can.J.Chem. 39, 1340 (1961)).  
20

La presente invención se refiere a compuestos que se encuentran comprendidos dentro de la extensión de la Solicitud de Patente pendiente antes citada, pero que no están específicamente descritos en ella. Estos nuevos compuestos comprenden  
25

(a) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-acetoximetilcef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es 2-ariloxiimino-2-fenilacetamido; 2-ariloxiimino-2-tienilacetamido; 2-ariloxiimino-2-furilacetamido; 2-ciclopentiloxiimino-2-fenilacetamido; 2-ciclopentiloxiimino-2-tienilacetamido; 2-ciclopentiloxiimino-2-furilacetamido; 2-t-butoxiimino-2-(benzo**b**/furan-2-il)acetamido; 2-metoxiimino-2-(N-metilpirrol-2-il)acetamido; 2-t-butoxiimino-2-(N-metilpirrol)-2-il)acetamido; 2-tienilmetoxiimino-2-(N-metilpirrol-2-il)acetamido; 2-metoxiimino-2-(N-benciloximetilpirrol-2-il)acetamido; ó 2-carboximetoxiimino-2-fenilacetamido; comprendiendo la porción arílica de dichos grupos ariloxi fenilo, tienilo, furilo o fenilo sustituido por uno o más átomos de cloro o grupos nitro, amino, carboxi o metoxi; (b) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(1-metil-tetrazol-5-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxílicos y ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(1-etiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es un grupo de fórmula R.C.(NOR<sup>a</sup>).CO- en donde R se selecciona entre fenilo, tienilo y furilo y R<sup>a</sup> se selecciona entre metilo, etilo, t-butilo, ciclopentilo, fenilo, furilmetilo y trifenilmetilo; (c) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(5-nitrobenzotiazol-2-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxílicos y 7 $\beta$ -acilamido-3-

- (6-nitrobenzotiazol-2-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición  $7\beta$  es un grupo de fórmula  $R.C.(NOR^a).CO-$  en donde R se selecciona entre fenilo, tienilo y furilo y  $R^a$  se selecciona entre t-butilo, ciclopentilo y fenilo;
- 5 (d) ácidos  $7\beta$ -acilamido-3-vinilcef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición  $7\beta$  es 2-t-butoxiimino-2-tienil-acetamido; 2-etoxiimino-2-fenilacetamido; ó 2-t-butoxiimino-2-(benzo/5/7tien-3-il)acetamido;
- 10 (e) ácidos  $7\beta$ -acilamido-3-crotoniloximetilcef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición  $7\beta$  es 2-t-butoxiimino-2-tienilacetamido o 2-t-butoxiimino-2-(benzo/5/7tien-3-il)acetamido;
- 15 (f) ácido  $7\beta$ -[2-t-butoxiimino-2-tienilacetamido]-3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico;
- (g) ácido 3-acetiltiometil- $7\beta$ -(2-etoxiimino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico; y derivados no tóxicos de estos ácidos, existiendo los compuestos como isómeros sin o mezclas de tales isómeros sin y los correspondientes isómeros anti en los que predomina la configuración sin (por ejemplo mezclas que contienen por lo menos 75%, de preferencia 90% por lo menos, del isómero sin).
- 20
- 25

La expresión "no tóxico" tal y como se aplica a los derivados de los compuestos de la invención significa aquellos derivados que son fisiológicamente aceptables a las dosis en que son administrados.

5 Las sales que pueden formarse, si es aplicable, a partir de los compuestos según la invención incluyen

(a) sales de bases inorgánicas tales como de metal alcalino, por ejemplo sodio y potasio, metales alcalino-térreos por ejemplo calcio, y sales de bases orgánicas, por ejemplo, procaína, feniletilbencilamina, dibenciletildiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metil-D-glucamina y (b) sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico. Las sales pueden estar también en forma de resيناتos, formados por ejemplo con una resina de poliestireno que contenga grupos amino, amino cuaternario o ácido sulfónico, o una resina que contenga grupos carboxilo, por ejemplo una resina de ácido poliacrílico. Si se desea, la resina puede estar reticulada, por ejemplo, puede ser un copolímero de estireno y divinilbenceno que contenga los grupos apropiados.

25 Los compuestos de la invención incluyendo los

5 derivados no tóxicos de los mismos, se caracterizan por su elevada actividad antibacteriana contra una gama de organismos gram-positivos y gram-negativos asociada con una estabilidad particularmente alta a las -lactamasas producidas por diversos organismos estafilocócicos y gram-negativos.

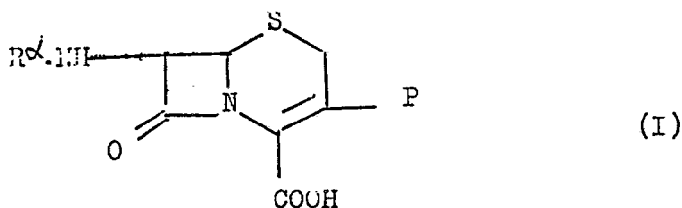
10 Las propiedades poseídas por los compuestos conforme a la invención les hacen útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades ocasionadas por bacterias patógenas en el hombre y los animales.

Preparación

15 Los compuestos conforme a la invención pueden ser preparados por cualquier método conveniente, por ejemplo, como se describe en la Solicitud de Patente española Nº 402.651.

Conforme a una realización de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto según la invención que tiene la fórmula

20

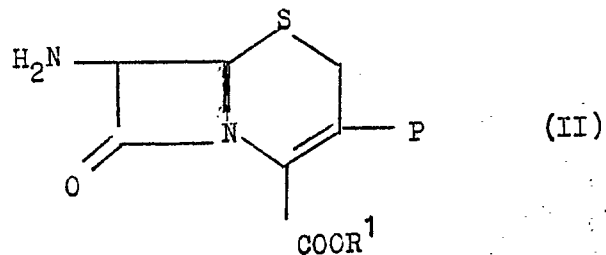


25

29.11.73

En la que  $R^{\alpha}$  y P tienen significados que corresponden a los incluidos por (a) - (g) anteriores y sus derivados, que comprende o bien (A) condensar un compuesto de fórmula

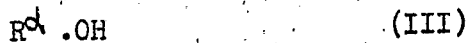
5



10

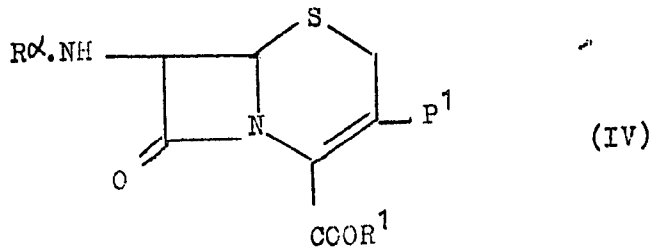
(en la que P tiene el significado anteriormente definido y  $R^1$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del grupo carboxilo) con un agente de acilación, ventajosamente el isómero sin, correspondiente al ácido

15



(en la que  $R^{\alpha}$  tiene el significado anteriormente definido);  
o (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25

(en la que  $R^{\alpha}$  y  $R^1$  tienen los significados anteriormente

definidos y P<sup>1</sup> es un precursor del sustituyente P  
deseado) con un reactivo o reactivos que sirven pa-  
ra introducir dicho grupo P<sup>+</sup> y (C) recuperar el com-  
puesto de fórmula I deseado, si es necesario después  
5 de la separación de isómeros y/o retirada de los  
grupos de bloqueo del grupo carboxilo y, si se desea,  
después de convertir el compuesto (I) en un derivado  
no tóxico.

Pueden formarse mediante cualquier modo  
10 conveniente sales de los compuestos conforme a la  
invención. Por ejemplo pueden formarse sales de base  
mediante reacción del ácido cefalosporínico con 2-  
etil-hexanoato de sodio o de potasio.

Se apreciará que pueden emplearse asimismo  
15 en la preparación de compuestos de fórmula I conforme  
a la invención, derivados N-sustituidos (por ejemplo  
derivados N-sililo y sales de adición de ácido forma-  
das con ácidos tales como clorhídrico, bromhídrico,  
sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico o  
20 metanosulfónico) de compuestos de fórmula II.

En la práctica es conveniente condensar un  
agente de acilación que corresponde al ácido de fór-  
mula III con un compuesto aminado de fórmula II según  
se ha definido anteriormente en esta Memoria, efec-  
25 tuándose la condensación, si se desea, en presencia

de un agente de condensación y seguida, si es necesario, por la eliminación de un grupo  $R^1$  de bloqueo del grupo carboxilo. Cuando  $R^1$  en la fórmula II representa un grupo que bloquea el grupo carboxilo, puede ser, por ejemplo, el resto de un alcohol que forma éster (alifático o aralifático), fenol, silanol o estannanol, o el resto de un ácido.

Así pues, pueden prepararse compuestos de fórmula I empleando como agente de acilación un haluro de ácido, en particular un cloruro o un bromuro de ácido. La acilación puede ser efectuada a temperaturas comprendidas entre  $-50$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , de preferencia entre  $-20$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ . El agente de acilación puede ser preparado haciendo reaccionar el ácido (III) o una sal del mismo con un agente de halogenación, por ejemplo pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. Se prefiere el uso de cloruro de oxalilo con la sal de sodio, potasio o trietilamnio del ácido (III), dado que bajo estas condiciones la isomerización es mínima. La acilación puede ser efectuada en medios acuosos o no acuosos y los medios adecuados incluyen una cetona acuosa, tal como acetona acuosa, un éster, por ejemplo acetato de etilo, una amida, por ejemplo dimetilacetamida, o un nitrilo, por ejemplo acetonitrilo, o sus mezclas.

La acilación con un haluro de ácido puede ser efectuada en presencia de un agente de fijación de ácido, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo trietilamina o dimetilanilina), una base inorgánica (por ejemplo carbonato de calcio o bicarbonato de sodio) o un oxirano (por ejemplo óxido de propileno) que fija el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación.

Cuando se usa la forma de ácido libre de un compuesto de fórmula III, los agentes de condensación adecuados para usar en la preparación de los compuestos conforme a la invención, incluyen carbodiimidas, por ejemplo N,N'-dietil-, dipropil- o diisopropilcarbodiimida, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, o N-etil-N'- $\gamma$ -dimetilaminopropilcarbodiimida; un compuesto carbonílico adecuado, por ejemplo carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolinio, por ejemplo, N-etil-5-fenilisoxazolinio-3'-sulfonato o perclorato de N-t-butil-5-metilisoxazolinio. La reacción de condensación se efectúa deseablemente en un medio de reacción anhidro, por ejemplo, cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo.

Alternativamente, la acilación puede ser efectuada con otros derivados del ácido libre que forman amida tal como, por ejemplo, un anhídrido simétrico o mixto, incluyendo los anhídridos mixtos adecuados los

formados con ácido pivalico y haloformiatos tales como haloformiatos de alcohol inferior. Los anhídridos mixtos o simétricos pueden ser generados in situ.

5 Si se desea, la transformación de un grupo  $P^1$  en posición 3 para dar el sustituyente P deseado, puede ser llevada a cabo después que la acilación del compuesto amino en posición 7, ha tenido lugar. En general, el sustituyente en posición 3 o un precursor del mismo puede ser introducido mediante métodos descritos en la bibliografía. Así pues, si el sustituyente en posición 3 deseado o el precursor se representa como  $-CH_2Y$ , pueden prepararse compuestos en que Y es un átomo de halógeno como se describe en la Patente Belga Nº 719.711. Pueden prepararse compuestos en los que Y es el resto de un nucleófilo mediante la reacción de un compuesto 3-acetoximetilcefalosporina con un nucleófilo, por ejemplo, un nucleófilo que enlace azufre, como se describe en las Patentes Británicas Nos. 1.012.943; 1.059.562; 1.101.423 y 1.206.305, o mediante la reacción de una 3-halometilcefalosporina con un nucleófilo (por ejemplo un nucleófilo que enlace azufre) como se describe, por ejemplo, en la Patente Belga No. 719.711.

25 Pueden prepararse compuestos en donde Y es un grupo hidroxilo mediante los métodos descritos en la

Patente Británica No. 1.121.308.

Pueden obtenerse compuestos que tienen un grupo vinilo como sustituyente en posición 3, mediante el método descrito en la Patente Belga No. 761.897.

5 Si Y es un sustituyente en posición 3,  $-\text{CH}_2\text{Y}$  es un halógeno (es decir cloro, bromo o yodo), pueden prepararse compuestos cef-3-em de partida mediante halogenación de un óxido en posición  $1\beta$  de un éster de ácido  $7\beta$ -acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico, 10 seguido de reducción del grupo óxido en posición  $1\beta$ , más tarde, en la sucesión descrita en la Patente Belga No. 755.256.

Pueden prepararse compuestos de cefalosporina que poseen un grupo aciloximetilo como sustituyente 15 en posición 3, mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, pueden ser preparados a partir de una cefalosporina que tenga un grupo  $-\text{CH}_2\text{Y}$  en posición 3, en donde Y = OH o el resto del ácido HY que tiene un pKa no superior a 4,0 y de preferencia no superior a 3,5 20 (medido en agua a 25°C). El grupo Y en tales materiales de partida puede ser, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo formiloxi, un grupo acetoxi que tiene por lo menos un sustituyente que separa electrones sobre el átomo de carbono en  $\alpha$ , o un grupo benzoiloxi 25 sustituido con un sustituyente nuclear, cuyo sustituyen-

te nuclear es del tipo que separa electrones, como se describe en la Patente Británica No. 1.241.657, y la reacción de desplazamiento nucleófilo para introducir el sustituyente deseado en posición 3 puede ser llevada a cabo como se describe en la Patente Británica No. 1.241.657 antes citada.

Alternativamente, cuando Y es hidróxi, puede obtenerse una 3-aciloximetil cefalosporina desecada por acilación como se describe en la Patente Británica No. 1.141.293, que describe un procedimiento para la preparación de una  $\Delta^3$ -cefalosporina que tiene un sustituyente 3-aciloximetilo, a partir de un análogo 3-hidroximetilo correspondiente, que comprende aralcoholar el grupo carboxi en posición 4, acilar el grupo hidroximetilo en posición 3 del compuesto protegido, y seguidamente separar el grupo aralcoholo.

La acilación puede ser llevada a cabo mediante cualquier método conveniente usando, por ejemplo, un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido o un anhídrido de ácido mixto como agente de acilación, de preferencia en presencia de una base orgánica tal como piridina y efectuando la reacción en solución en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo cloruro de metileno. Alternativamente, la acilación puede ser llevada a cabo en solución de acetona acuosa/bicarb-

nato sódico. El agente de acilación preferido es el cloruro de ácido.

5 La reacción de acilación debe ser efectuada tan rápidamente como sea posible, ya que bajo las condiciones de la acilación puede tener lugar transposición al derivado  $\Delta^2$ .

10 Cualquier grupo de bloqueo que sustituye al grupo carboxilo en posición 4 de un compuesto de fórmula II o IV se forma, preferiblemente, con un alcohol (alifático o aralifático), fenol, silanol, estannanol o ácido que puede desdoblarse fácilmente en una etapa posterior de la reacción. Tales grupos de bloqueo contienen, de preferencia, no más de 20 átomos de carbono.

15 Así pues los ésteres adecuados incluyen compuestos que contienen como grupo éster un grupo seleccionado entre la lista que sigue que no se pretende sea una lista exhaustiva de grupos éster posibles.

20 (i)  $-\text{COOCR}^a\text{R}^b\text{R}^c$  en donde por lo menos uno de  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  es un donador de electrones, por ejemplo p-metoxifenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, acetoxi ó fur-2-ilo. Los grupos  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  restantes pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos. Los grupos éster de este tipo adecuados incluyen p-metoxibenciloxicarbonilo y 2,4,6-trimetilbenciloxicar-

25

bonilo.

(ii) -  $\text{COOCR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$  en donde por lo menos uno de  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$  y  $\text{R}^{\text{c}}$  es un grupo que atrae electrones, por ejemplo benzoílo, p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclormetilo, tribromometilo, yodometilo, cianometilo, etoxycarbonilmetilo, arilsulfonilmetilo, 2-dimetilsulfonimetoilo, o-nitrofenilo o ciano. Los grupos  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$  y  $\text{R}^{\text{c}}$  restantes pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos. Los ésteres adecuados de este tipo incluyen benzoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenzilo-

10

xicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo.

(iii) -  $\text{COOCR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$  en donde por lo menos dos de  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$  y  $\text{R}^{\text{c}}$  son hidrocarburo tal como alcohol, por ejemplo metilo o etilo, o arilo por ejemplo fenilo, y el grupo  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$  y  $\text{R}^{\text{c}}$  restante, si es que hay alguno, es hidrógeno. Los ésteres adecuados de este tipo incluyen t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo y trifenilmetoxicarbonilo.

15

(iv) -  $\text{COOR}^{\text{d}}$  donde  $\text{R}^{\text{d}}$  es adamantilo, 2-benciloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo o tetrahidropiran-2-ilo.

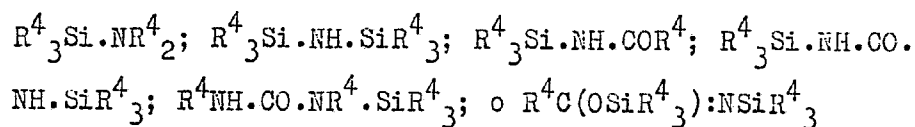
20

(v) grupos sililoxicarbonilo obtenidos por reacción de un grupo carboxilo con un derivado de un silanol. El derivado de silanol es convenientemente un halo-

El derivado de silanol es convenientemente un halo-

silano o un silazano de fórmula  $\text{R}^4_3\text{SiX}$ ;  $\text{R}^4_2\text{SiX}_2$

25



5 donde X es un halógeno y los diversos grupos  $R^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o alcohilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo; arilo, por ejemplo fenilo; o aralcohilo por ejemplo grupos bencilo. Los derivados preferidos de silanoles son cloruros de sililo tales como, por ejemplo, trimetilclorosilano y dimetildiclorosilano.

10

El grupo carboxilo puede regenerarse a partir de un éster mediante cualquiera de los métodos habituales, por ejemplo hidrólisis catalizada por ácidos y bases que es aplicable en general, así como también hidrólisis catalizadas enzimáticamente, sin embargo, las mezclas acuosas pueden ser disolventes malos para estos compuestos y pueden ocasionar isomerizaciones, transposiciones, reacciones secundarias y destrucción general, de modo que pueden ser deseables métodos especiales.

15

20

Cinco métodos adecuados de desesterificación son

(1) Reacciones con ácidos de Lewis.

Los ácidos de Lewis adecuados para reaccionar con los ésteres incluyen ácido trifluoroacético, ácido

25

fórmico, ácido clorhídrico en ácido acético, bromuro de zinc en benceno y soluciones o suspensiones acuosas de compuestos mercurícos. La reacción con el ácido de Lewis puede ser facilitada por adición de un nucleófilo tal como anisol.

5

#### (2) Reducción.

Son sistemas adecuados para efectuar reducción zinc/ácido acético, zinc/ácido fórmico, zinc/alcohol inferior, zinc/piridina, carbón vegetal paladiado e hidrógeno, y sodio y amoniaco líquido.

10

#### (3) Ataque mediante nucleófilos.

Son nucleófilos adecuados aquellos que contienen un átomo de oxígeno o azufre nucleófilo, por ejemplo alcoholes, mercaptanos y agua.

15

(4) Métodos de oxidación, por ejemplo, aquéllos que llevan consigo el uso de peróxido de hidrógeno y ácido acético.

#### (5) Irradiación.

El ácido (III) al que corresponde el agente de acilación puede ser obtenido usando los métodos generales descritos en la Patente Belga No. 783.449.

20

Los compuestos antibacterianos conforme a la invención pueden ser formulados para administración de cualquier modo conveniente, por analogía con otros antibióticos y la invención incluye, por consi-

25

5 guiente, dentro de su extensión una composición farmacéutica que comprende un compuesto antibacteriano de fórmula I o un derivado no tóxico por ejemplo una de sus sales (como se define en esta Memoria), adaptada al uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden ser presentadas para el uso de modo convencional con ayuda de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico necesario.

10 Los compuestos antibacterianos conforme a la invención pueden formularse para inyección y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, o en recipientes de dosis múltiples con un agente de conservación añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones,  
15 emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o agentes dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo  
20 adecuado, por ejemplo agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

Las composiciones pueden ser presentadas en una forma adecuada para absorción por el tracto gastro-intestinal. Las tabletas y cápsulas para administración por vía oral pueden estar en forma de presen-  
25

tación de dosis unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbita, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbita, o glicocola; lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol, sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata o agentes humectantes aceptables tales como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas según métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para vía oral pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc, o pueden presentarse como producto seco, para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbita, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol, o alcohol etílico.

lico; agentes de conservación, por ejemplo, p-hidrobenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico. Los supositorios pueden contener bases de supositorios convencionales, por ejemplo manteca de cacao u otro glicérido.

5

La composición puede prepararse también en formas adecuadas para absorción a través de las membranas mucosas de la nariz y la garganta o de los tejidos bronquiales y puede tomar la forma, convenientemente, de polvo o pulverizaciones líquidas o inhalaciones, trociscos, pinceladas para la garganta, etc. Para medicación de los ojos u oídos, las preparaciones pueden presentarse como cápsulas individuales, en forma líquida o semi-líquida, o pueden usarse como gotas etc. Pueden formularse aplicaciones tópicas en bases hidrófobas o hidrófilas tales como pomadas, cremas, lociones, pinturas, polvos, etc.

10

15

Para medicina veterinaria la composición puede formularse, por ejemplo, como una preparación intramamaria en bases tanto de acción prolongada como de liberación rápida.

20

Las composiciones pueden contener desde 0,1% en adelante, de preferencia de 10 a 60%, del material activo, según el método de administración. Si las composiciones comprenden unidades de administración, cada

25

unidad contendrá, de preferencia, 50-500 mg del ingrediente activo. La dosis empleada para el tratamiento del hombre adulto estará comprendida, de preferencia, entre 100-3000 mg, por ejemplo 1500 mg, por día, según la vía de administración y la frecuencia de la misma.

Los compuestos conforme a la invención pueden ser administrados en combinación con otros agentes terapéuticos tales como antibióticos, por ejemplo penicilinas, otras cefalosporinas, o tetraciclinas.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Todas las temperaturas están en °C.

#### Preparación 1

Ácido 2-fenoxiimino-2-fenil acético (isómeros sin)

Una solución de ácido 2-hidroxiimino-2-fenil-acético sin (33 g) en metanol anhidro (500 ml) fue tratada con solución 1,105 N de metóxido de sodio (486 ml) y fue agitada durante 15 minutos. A la solución se añadió bromuro de difenilyodonio (90 g), y la mezcla resultante fue agitada durante 18 horas bajo nitrógeno. Se separó por filtración una pequeña cantidad de sólido, y el producto filtrado fue evaporado hasta sequedad. Se añadieron al residuo agua (600 ml) y éter (600 ml), y el pH de la mezcla fue ajustado

a 7,0 con ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa fue lavada dos veces con éter, y luego acidificada a pH 1,8 bajo éter con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla ácida fue extraída en éter, y los extractos combinados fueron lavados (con agua y con salmuera saturada), secados, y evaporados para dar un sólido de color pardo oscuro (aproximadamente 35 g). Este sólido fue triturado con nitrometano enfriado con hielo. El sólido fue recogido, lavado con un poco de nitrometano frío, y secado en vacío para dar cristales de color de cervato del ácido del título (24,41 g, 51%), p. de f. 104,8-105,1°C,  $\lambda$  máx. (etanol) 267,5, 285 nm ( $\leq$  11.600; 10.100).

Similarmente se prepararon:

15

Preparación 2

Acido 2-fenoxiimino-2-(tien-2-il)-acético (isómero sin) (52%) p. de f. 98,3-99,5°C,  $\lambda$  máx. (etanol) 267,5, 303 nm ( $\leq$  9.900; 12.000); y

Preparación 3

20

Acido 2-fenoxiimino-2-(fur-2-il)-acético (isómero sin) (34%), p. de f. 100,7-100,9°C,  $\lambda$  máx. (en etanol), 270,5, 292,5 nm ( $\leq$  14.300; 15.700).

Preparación 4

25

Acido 2-fenoxiimino-2-(fur-3-il)acético, sal de ciclohexilamina (isómero sin) (30%). punto de fusión

120-121<sup>o</sup>,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 260 nm ( $\epsilon$  14.500)

Preparación 5

Acido 2-fenoxiimino-2-(tien-3-il)acético  
(31%) valores de  $\tau$  2,0-3,0 (multiplete, protones de  
5 Ph y tien- $\beta$ -ilo).

Preparación 6

Acido 2-ciclopentiloxiimino-2-(fur-2-il)-acé-  
tico (isómero sin)

Acido fur-2-il-glioxílico (2,80 g) y clorhi-  
10 drato de ciclopentiloxamina (3,3 g) fueron disueltos  
en una mezcla de agua (100 ml) y etanol (50 ml), y el  
pH de la solución fue ajustado a 5,0. La solución fue  
agitada durante 19 horas, el alcohol fue separado por  
evaporación, y la solución fue acidificada a pH 1,5 ba-  
15 jo acetato de etilo. La mezcla ácida fue extraída en  
acetato de etilo, y los extractos combinados fueron la-  
vados, secados y evaporados para dar el ácido bruto  
(4,38 g). Este ácido fue tratado con carbón vegetal en  
benceno durante 15 minutos, fue filtrado, y el producto  
20 filtrado fue evaporado para dar un sólido, que fue re-  
cristalizado dos veces en ciclohexano para dar el ácido  
del título (2,28 g, 51%), p. de f. 96,6-97,7<sup>o</sup>C,  $\lambda_{\text{máx.}}$   
(etanol) 277,5 nm ( $\epsilon$  15.600).

Preparación 7-14

25

Acidos 2-alcoksiimino-2-arilacético

### Métodos generales.

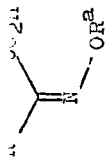
Una mezcla del ácido glioxílico sustituido y un exceso (de 10 a 15%) del clorhidrato de alcoxi-  
mina fue suspendida en agua o etanol acuoso, fue agita-  
5 da, y el pH de la mezcla fue ajustado a un valor entre  
4 y 5 con solución de hidróxido de sodio (desde 1 N  
hasta 10 N). Una solución transparente a pH 4 a 5 fue  
mantenida durante la reacción mediante más adiciones  
de solución de hidróxido de sodio y de etanol, según  
10 se necesitaba. La mezcla de reacción fue mantenida a  
la temperatura ambiente hasta que se consumió todo el  
ceto-ácido (puede ser necesario añadir una porción  
adicional de las alcoxiaminas más volátiles). El pro-  
greso de la reacción fue vigilado por acidificación  
15 de una porción alícuota, extracción con acetato de  
etilo y cromato\_rafía en capa delgada del extracto so-  
bre placas de sílice (reveladas con una mezcla de clo-  
roformo: metanol: ácido acético; 18:2:1). Los ácidos  
alcoxiiminoacéticos eran menos polares que los ceto-  
20 -ácidos de partida. Los tiempos de reacción fueron de  
desde 2 horas hasta 2 días. Cuando la reacción estuvo  
completa, el pH de la mezcla fue ajustado a un valor  
entre 7 y 8, y el etanol (si lo había) fue eliminado  
por evaporación. La mezcla acuosa fue extraída con  
25 éter, el extracto fue desechado y la fase acuosa fue

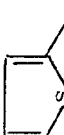

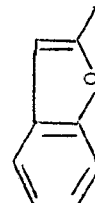
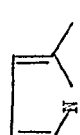
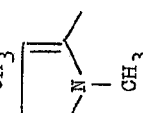

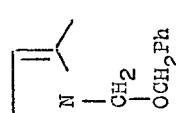


acidificada a  $\text{pH} < 2$  con ácido clorhídrico diluido. La mezcla fue extraída con acetato de etilo o con éter, el extracto fue secado y evaporado para dar el producto bruto que fue purificado por uno de los siguientes métodos:

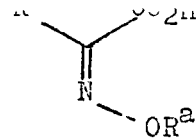
(a) Cristalización y recristalización (si se necesitaba) en un disolvente apropiado.

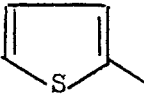
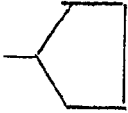
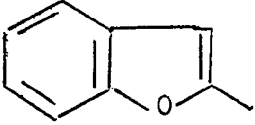
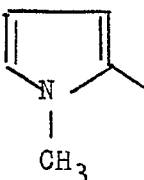
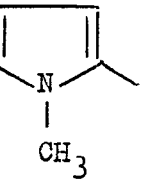
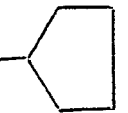
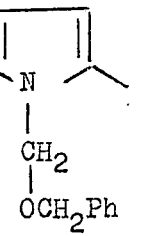
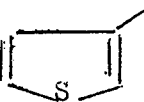
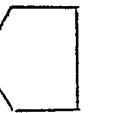
(b) El producto bruto disuelto en éter fue tratado con un pequeño exceso de una solución de diazometano en éter. El reactivo en exceso fue destruido con ácido acético y la solución fue lavada con solución de bicarbonato de sodio y fue evaporada para dar los ésteres metílicos brutos. Los ésteres fueron separados por cromatografía en capa gruesa preparativa o por cromatografía en columna sobre sílice, y luego fueron hidrolizados de modo convencional con álcali para dar los ácidos sin, que fueron purificados por cristalización en un disolvente apropiado.

Estos métodos fueron empleados para preparar los compuestos intermedios enumerados en la Tabla 1 (isómeros sin).



Preparación N°	R	R <sup>a</sup>	Purificación (disolvente)	p. de f. °C	Valores de $\tau$ (DMSO-d6)		$\lambda$ máx. nm (EtOH)	$\epsilon$
					R	R <sup>a</sup>		
7			(b) (ciclohexano)	71,2	2,30. 2,7- 3,0	5,25. 7,2- 8,6	291,5	10.900
8		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(d) (ciclohexano)	124,5- 125,5	2,1- 2,45- 2,45- 2,85- 2,78	8,66	232,5 296. 307,5	6.700; 25.400; 23.500
9		-OH <sub>3</sub>	(a) (benceno)	114- 115	3,03. 3,77. 3,92. 6,16	6,24	286	16.200
10		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(a) (benceno)	146- 147	3,00. 3,75. 3,90. 6,16	8,66	284	16.000
11	Ph		(b) (ciclohexano)	93,3	2,49	5,18 8,0- 8,6	259	14.000
12		-OH <sub>3</sub>	(b) (ciclohexano/benceno)	84-86	2,68 (Ph). 2,78. 3,62. 3,78. 4,32. 5,47	6,14	285	12.400
13	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Nu <sup>t</sup>	(a) (tetracloruro de carbono)	88,5	2,47	5,32 (OH <sub>2</sub> ) 8,50 (But)	253	13.800
14			(b) (ciclohexano)	91,8	2,29 2,35 2,67	5,25 8,0-6,6	261 (pH6 tampón)	13.500



Preparación Nº	R	R <sup>a</sup>	Purificación (disolvente)	P.º gC
7			(b) (ciclohexano)	71
8		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(a) (ciclohexano)	12 12
9		-CH <sub>3</sub>	(a) (benceno)	114 115
10		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	(a) (benceno)	146 147
11	Ph		(b) (ciclohexano)	93
12		-CH <sub>3</sub>	(b) (ciclohexano/benceno)	84
13	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Nu <sup>t</sup>	(a) (tetracloruro de carbono)	88
14			(b) (ciclohexano)	91

Purificación (disolvente)	p. de f. °C	Valores de $\tau$ (DMSO-d6)		$\lambda$ máx. nm (EtOH)	$\epsilon$
		R	R <sup>a</sup>		
(b) ciclohexano)	-71,2	2,30. 2,7- 3,0	5,25. 7,9- 8,6	291,5	10.900
(a) ciclohexano)	124,5- 125,5	2,1- 2,45. 2,45- 2,85. 2,78	8,66	232,5 296. 307,5	6.700; 25.400; 23.500
(a) benceno)	114- 115	3,03. 3,77. 3,92. 6.16	6,24	286	16.200
(a) benceno)	146- 147	3,00. 3,75. 3,90. 6,16	8,66	284	16.000
(b) ciclohexano)	93,3	2,49	5,18 8,0- 8,6	259	14.000
(b) ciclohexano/benceno)	84-86	2,68(Ph). 2,78. 3,62. 3,78. 4,32. 5,47	6,14	285	12.400
(a) tetracloruro de carbono)	88,5	2,47	5,32 (CH <sub>2</sub> ) 8,50 (But)	253	13.800
(b) ciclohexano)	91,8	2,29 2,35 2,67	5,25 8,0-8,6	261 (pH6 tampón)	13.500

Preparación 15

Acido 2-(tien-2-ilmetoxiimino)-(1-metilpirrol-2-il)acético (isómero sin)

Una solución de ácido 1-metilpirrol-2-il-glioxílico (4,6 g) y clorhidrato de tien-2-ilmetoxamina (5,46 g) en etanol acuoso (100 ml, 1:1) fue ajustada a pH 4,8 con solución 10 N de hidróxido de sodio y se agitó a pH 4,8 durante 24 horas a la temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de tien-2-ilmetoxamina (0,5 g) y la solución fue mantenida a pH 4,8 y a la temperatura ambiente durante 2 días más. Luego el pH fue ajustado a 8 con solución de bicarbonato de sodio y el etanol fue eliminado por evaporación. El residuo acuoso fue lavado con éter y la fase acuosa fue acidificada a pH 1,5 bajo éter con ácido clorhídrico 2 N. Los extractos en éter fueron combinados y lavados con agua, secados y evaporados para dar un aceite de color naranja (8,8 g). La mezcla bruta de isómeros sin y anti fue esterificada con un pequeño exceso de diazometano en éter.

A una solución de los ésteres metílicos mezclados (7,7 g) en metanol (100 ml) se añadió hidróxido de sodio 1 N (28 ml). La mezcla fue mantenida a la temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual la cromatografía en capa delgada de una porción alícuota mostró sólo vestigios de éster anti remanente.

Después de 30 minutos adicionales se añadió ácido clorhídrico 2 N (14 ml) y el metanol fue eliminado por evaporación. El residuo fue repartido entre éter y bicarbonato de sodio en exceso en agua. La capa en éter fue separada, lavada con agua, secada y evaporada para dar un aceite de color naranja pálido (5,9 g).

Este aceite en metanol (100 ml) fue tratado con solución 10 N de hidróxido de sodio (4,5 ml) y mantenido a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una porción adicional de solución 10 N de hidróxido de sodio (4,5 ml) y después de 24 horas a la temperatura ambiente la mezcla fue calentada a 60°C durante 30 minutos. El metanol fue eliminado por evaporación y el residuo fue repartido entre éter y solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa fue acidificada bajo éter con ácido clorhídrico 2N. Los extractos en éter combinados fueron lavados con agua y secados. La evaporación del éter proporcionó un aceite de color naranja pálido (4,8 g) que fue cristalizado en tetracloruro de carbono para dar el compuesto del título en forma de cristales de color pardo pálido (1,9 g); p. de f. 70-71°C;  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 235, 287,5 nm ( $\epsilon$  11.600 y 17.100); los valores de  $\nu$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 4,70 (s, CH<sub>2</sub>) y 6,18 (s, CH<sub>3</sub>).

Preparación 16

Acido 2-trifenilmetoxiimino-2-fenilacético (isómero sin)

5 Se agitó a 20° una suspensión de ácido 2-hidroxiimino-2-fenilacético (3,3 g) en cloruro de metileno seco (140 ml), y se trató gota a gota durante 10 minutos con una solución de trietilamina (14 ml) en cloruro de metileno (15 ml). A esta solución se añadió una solución de trifenilclorometano (6,69 g) en cloruro de metileno (30 ml) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se lavó luego con ácido clorhídrico 2N y agua, se secó y se evaporó en vacío. El residuo se tomó en éter y se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio (50 ml; después 8 x 20 ml). Las capas acuosas reunidas se acidificaron (pH 2) bajo éter. 15 La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó obteniéndose una espuma. Por recristalización en éter (60 ml) y éter de petróleo (40 ml) se obtuvo el ácido del título (3,94 g., 48%) en forma de prismas incoloros, punto de fusión 180,3° (Mettler),  $n_{D}^{20}$  máx. 260 nm (C<sub>15</sub>.700),  $\nu_{\text{máx.}}$  1718 cm<sup>-1</sup> (CO<sub>2</sub>H).

Preparación 17

Acido 2-p-nitrofenoxiiminotien-2-ilacético (isómero sin)

25 Se neutralizó una solución de hidroxiiimino-

tien-2-ilacetato de metilo (isómero sin) (1,85 g)  
en metanol seco (10 ml), con solución metanólica de  
metóxido de sodio 1,12 M (9 ml). El disolvente se eli-  
minó a presión reducida, y el residuo después de se-  
5 car durante la noche en vacío sobre pentóxido de fós-  
foro, se disolvió en benceno-N,N-dimetilformamida  
(2:1 v/v, 30 ml) y se trató con p-nitrofluorobencenc  
(1,41 g). La solución resultante se agitó durante 24  
horas y luego se vertió en agua (150 ml). La mezcla  
10 se extrajo con éter (3 x 30 ml), y los extractos reu-  
nidos se lavaron (agua, solución saturada de sal), se  
secaron y se evaporaron obteniéndose un sólido blanco  
que se recristalizó en ciclohexano dando 2-p- nitro-  
fenoximinotien-2-ilacetato de metilo (isómero sin)  
15 (2,3 g, 75%), agujas incoloras, punto de fusión 118,9°  
(Mettler),  $\lambda_{\text{max}}$  (etanol) 321,5 nm ( $\epsilon$  24.500),  $\lambda_{\text{infl}}$   
285 nm ( $\epsilon$  11.400).

El éster anterior (4,1 g) se suspendió en  
metanol (150 ml) y solución de hidróxido sódico 2N (13,4  
20 ml). Al calentar se disolvió la mayor parte del sólido.  
La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura  
ambiente, cuando la cromatografía en capa delgada mos-  
tró la ausencia de material de partida. El metanol se  
evaporó y el residuo se diluyó con agua. Después de  
25 lavar con éter, la fase acuosa se acidificó a pH 2 bajo

éter, y se extrajo después con más éter. Los extractos  
etéreos reunidos se lavaron, se secaron y evaporaron  
a sequedad. Por recristalización del residuo en ni-  
trometano se obtuvo el ácido 2-p-nitrofenoxiimino-  
5 tien-2-ilacético (isómero sin) (1,65 g, 42%), punto  
de fusión 137,9° (Mettler),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 264, 322,5  
nm ( $\epsilon$  9.400; 18.500).

Método general para convertir un ácido oximi-  
no-2-arilacético sustituido en posición 2 en su cloru-  
10 ro de ácido, sin isomerización.

Una solución del ácido oximino-2-arilacéti-  
co sustituido en posición 2 sin puro (1 equivalente)  
en metanol (aproximadamente 2-4 ml /milimol) fue tra-  
tada con metóxido de sodio (1 equivalente) en metanol  
15 a 0-25°C, y la mezcla fue evaporada para dar la sal  
sódica que puede ser secada tratando azeotrópicamente  
con varias porciones de benceno y/o secando en vacío  
sobre pentóxido de fósforo.

La sal sódica anhidra (1 equivalente) fue  
20 suspendida en benceno anhidro (aproximadamente 5 ml/mi-  
limol) que contenía unas pocas gotas de dimetilforma-  
mida anhidra y fue tratada con cloruro de oxalilo re-  
cientemente destilado (1-2,5 equivalentes). La mezcla  
fue agitada a la temperatura ambiente durante 0-5-1  
25 horas y luego fue evaporada para eliminar benceno. Los

cloruros de ácido resultantes no fueron caracterizados sino que fueron disueltos en acetona y utilizados inmediatamente para acilar el núcleo de cefalosporina apropiado.

5 Los ácidos descritos en las Preparaciones 1-16 fueron convertidos en sus cloruros de ácido de esta manera.

#### Preparación 18

##### Clorhidrato de ciclopentiloxamina.

10 Una mezcla de bromociclopentano (14,9 g), N-hidroxiftalimida (16,3 g), trietilamina (15 ml) y dimetilformamida (30 ml) fue agitada durante 16 horas, y luego fue vertida en agua (500 ml). La mezcla oleosa fue extraída con acetato de etilo y los extractos combinados, después de lavar (con agua), secar y eliminar  
15 el disolvente, dieron un sólido de color blanco. Este sólido fue recristalizado en etanol para dar N-ciclopentiloxiftalimida (11,37 g, 49%); p. de f. 81-82,5°C;  $\bar{v}$  máx. (CHBr<sub>3</sub>) incluye 1.780, 1.720 cm<sup>-1</sup> (CO-N-CO), 970 cm<sup>-1</sup> (>N-O- $\overleftarrow{\text{CH}}$ ); los valores de  $\zeta$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,08 (4 Ar-H), 20 5,12 (ciclopentilo 1-H), 8,18 (4-CH<sub>2</sub>).

Una mezcla de N-ciclopentiloxiftalimida (11 g), hidrato de hidrazina al 100% (2,6 g), y etanol (30 ml) fue calentada bajo reflujo durante 5 minutos. Se añadió  
25 ácido clorhídrico concentrado (6 ml) a la mezcla, que fue calentada bajo reflujo durante 5 minutos más. Se

añadió agua (20 ml) a la mezcla, que fue enfriada a la temperatura ambiente, y filtrada. El producto filtrado fue evaporado hasta sequedad, se añadió etanol (50 ml) al residuo, y una pequeña cantidad de material insoluble fue separada por filtración. El producto filtrado fue evaporado hasta sequedad, y el residuo fue recristalizado en etanol/éter para dar clorhidrato de cidopentiloxamina, (6,28 g, 96%), p. de f. 156,9°C.

#### Preparación 19

##### 10 Ter-butoxicarbonilmetoxamina

Cloroacetato de ter-butilo (13,0 g, preparado de acuerdo con Org. Synth, Coll. Vol. 4, 263) fue añadido gota a gota a una mezcla agitada de N-hidroxiftalimida (14,2 g), trietilamina (23,0 g) y dimetilformamida (30 ml), y la mezcla resultante fue agitada durante 4 horas. La mezcla fue vertida en agua (500 ml), y el sólido precipitado fue recogido, lavado con agua, y secado. La recristalización en etanol proporcionó N-ter-butoxicarbonilmetoxiftalimida (17,26 g, 72%); p. de f. 145,6°C; valores de  $\nu$  (DMSO-d<sub>6</sub>), 2,09 (4 Ar-H), 5,28 (CH<sub>2</sub>), 8,56 (Bu<sup>t</sup>).

Una solución de N-ter-butoxicarbonilmetoxiftalimida (21 g) en cloruro de metileno (250 ml) fue tratada con hidrato de hidrazina al 100% (7,6 ml) en metanol (15 ml), y la mezcla fue agitada durante 1,5 ho-

ras. Se añadió solución 5 N de amoníaco para disolver el sólido precipitado. La capa orgánica fue separada, y la capa acuosa fue extraída adicionalmente con cloruro de metileno. Los extractos combinados fueron lavados con agua, secados, y evaporados para dar un sólido de color amarillo pálido. A esto se añadió éter, la mezcla fue filtrada, y el producto filtrado fue evaporado para dar ter-butoxicarbonilmetoxamida en forma de un líquido de color amarillo pálido (8,86 g, 80%);  $\nu_{\max}$  (Nujol) incluye 3.330, 3.260  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ), 1.742  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{COOCBu}^t$ ); valores de  $\tau$  (DMSO-d6) son 3,75 ( $-\text{NH}_2$ ), 5,96 ( $\text{CH}_2$ ), 8,55 ( $\text{Bu}^t$ ).

#### Preparación 20

##### 15 N-benciloximetilpirrol-2-ilglióxilato de metilo

Pirrol-2-ilglióxilato de metilo (306 mg) en diglicoldimetiléter fue tratado con hidruro de sodio (63 mg) y fue agitado a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de benciloximetilo (376 mg) y la mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas más. La suspensión fue filtrada y el producto filtrado fue evaporado. El residuo en éter fue lavado con solución de bicarbonato de sodio, con agua, y fue secado. La evaporación proporcionó el producto bruto en forma de un aceite de color pardo (530

mg). La purificación por cromatografía en capa delgada preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (250 mg, 46%); valores de  $\nu$  (DMSO-d6) incluyen 6,10 (-CH<sub>3</sub>), 4,20 (>N-CH<sub>2</sub>-), 5,47 (-OCH<sub>2</sub>-), 2,70 (-Ph).

#### Preparación 21

##### Acido N-benciloximetilpirrol-2-ilglioilico

N-benciloximetilpirrol-2-ilglioilato de metilo bruto (10 g) en metanol (150 ml) fue tratado con solución de hidróxido de sodio (1N; 40 ml) a la temperatura ambiente durante 1 hora. La cromatografía en capa delgada mostró una hidrólisis completa. Se añadió ácido clorhídrico (2 N; 20 ml) y el metanol fue eliminado por evaporación. El residuo fue agitado con solución de bicarbonato de sodio y con éter. La capa acuosa fue acidificada bajo éter y el extracto en éter fue lavado con agua y secado. La evaporación proporcionó el ácido en forma de un aceite de color naranja (4,5 g, 55%); este material fue utilizado directamente para preparar la metoxima sin descrita en la Preparación 12.

#### Ejemplo 1

3-acetoximetil-7(3-(2-fenoilimino-2-fenil)acetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

Una solución de ácido 2-fenoxiimino-2-fenilacético sin (8,6 g) en metanol anhidro (30 ml) fue neutralizada con solución 1,105 N de metóxido de sodio en metanol (32,3 ml). El metanol fue evaporado, y la sal sódica residual (secada durante 48 horas en vacío sobre pentóxido de fósforo) fue suspendida en benceno anhidro (75 ml) que contenía una gota de N,N-dimetilformamida. Esta suspensión fue tratada con cloruro de oxalilo (4,5 ml), la mezcla fue agitada durante una hora, y luego el disolvente y el reactivo en exceso fueron evaporados. Una solución del cloruro de ácido residual en acetona (250 ml) fue añadida en el espacio de 30 minutos a una solución enfriada con hielo y agitada de ácido 7(β)-aminocefalosporánico (9,71 g) en agua (500 ml) y acetona (250 ml), que contenía bicarbonato de sodio (6,5 g). Cuando estaba completa la adición, la mezcla fue agitada durante dos horas más, luego la acetona fue evaporada bajo presión reducida. La mezcla acuosa fue cubierta con éter (500 ml) y acidificada a pH 1,6; la capa ácida fue extraída adicionalmente con éter. Los extractos en éter combinados fueron lavados (con agua y con salmuera saturada), fueron secados y evaporados hasta sequedad para dar ácido 3-acetoximetil-7(β)-(2-fenoxiimino-2-fenilacetamido)-cef-3-en-4-carboxílico sin en forma de una espuma de color

amarillo pálido (15,06 g).

A una solución agitada del anterior ácido (14,5 g) en acetona (150 ml) se añadió (en el espacio de 15 minutos) una solución de 2-etilhexanoato de sodio (5,5 g) en acetona (50 ml). El sólido precipitado fue recogido, lavado con acetona, y secado en vacío para dar el compuesto del título (12,92 g);  $n_D^{22} + 111^{\circ}$  ( $c$  1,13, DMSO);  $\lambda_{\max}$  (tampón pH 6) 260 nm ( $\epsilon$  19.400),  $\lambda_{\text{infl}}$  285 nm ( $\epsilon$  12.000);  $\nu_{\max}$  (Nujol) 3.270 (NH) 1752  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama); los valores de  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,05 (d) (NH), 4,16 (dd) (7-H), 4,82 (d), (6-H), 7,97 (s) (-O.COCH<sub>3</sub>).

#### Ejemplos 2-14

Métodos generales para la preparación de ácidos 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-oxiimino sustituido-2-arylacetamido)-cef-3-em-4-carboxílicos.

#### Método A.

Una solución del apropiado cloruro de oximi-  
no-2-arylacetilo sustituido en posición 2 sin (prepara-  
do a partir de 1 equivalente de la correspondiente sal  
sódica con cloruro de oxalilo) fue disuelta en acetona  
y la solución fue añadida gota a gota a una solución  
fría (0, -5°C) agitada de ácido 7 $\beta$ -aminocefalosporánico  
(1 equivalente) en agua que contenía bicarbonato de so-

5 dio (2-2,5 equivalentes). La mezcla fue agitada durante 0,5-2,5 horas dejando que la temperatura subiese hasta la temperatura ambiente. Se eliminó acetona por evaporación bajo presión reducida, se añadió acetato de etilo, el pH fue ajustado a 1,5-2,0 y el producto fue extraído en acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con agua y salmuera saturada, fueron secados y evaporados para formar una espuma o un sólido.

10

Método B.

Igual que en el método A, pero el producto fue extraído en éter.

Los derivados de cefalosporina preparados de este modo están enumerados en la Tabla 2.

15




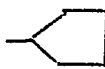
20

25

29.11.73

Ejemplo	R	R <sup>a</sup>	Íctido	D (dióxido)	PH 6 máx. nm	ε	β-1 octano máx. cm <sup>-1</sup> (disolvente)	Valores de $\tau$ para DMSO-d <sub>6</sub> a 100 MHz			Rendimiento %
								X	Y	Z	
12		Ph	B	+ 106 <sup>a</sup> (DMSO)	262 266	20.400 20.400	1760 (Nujol)	0,03	2,3 - 3,0	4,21	71
13		Ph	B	+ 114 <sup>a</sup> (DMSO)	264	17.800	1750 (Nujol)	0,04	1,93,2,1 3,08	4,24	65
14			B	+ 96 <sup>a</sup> (DMSO)	265	21.200	1754 (Nujol)	0,42	5,23 y 8,0 - 8,5	4,30	83

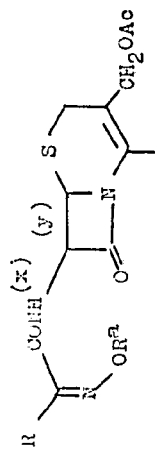
NOTA - Las constantes de los ejemplos 7, 12-14 son para las sales de sodio.

Ejem- plo Nº	R	R <sup>a</sup>	Méto- do	$\lambda$ D (dioxo- no)	PH 6 λ máx. nm	$\epsilon$	$\beta$ -10 m <sub>25</sub> (disc)
12		Ph	B	+ 106 <sup>g</sup> (DMSO)	262 266	20.400 20.400	17 (M)
13		Ph	B	+ 114 <sup>g</sup> (DMSO)	264	17.800	17 (N)
14			B	+ 96 <sup>g</sup> (DMSO)	265	21.200	17 (Nu)

NOTA - Las constantes de los ejemplos 7, 12-14 son para las sales de sodio.

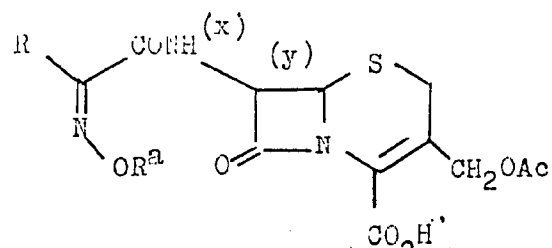
$\epsilon$	$\beta$ -lactama, cm <sup>-1</sup> máx. (disolvente)	Valores de $\tau$ para DMSO-d <sub>6</sub> a 100 MHz			Rendimiento %
		x	R <sup>a</sup>	y	
20.400 20.400	1760 (Nujol)	0,03	2,3 - 3,0	4,21	71
17.800	1750 (Nujol)	0,04	1,93, 2,1 3,08	4,24	65
21.200	1754 (Nujol)	0,42	5,23 y 8,0 - 8,5	4,30	83
4 son para las					

Tabla 2

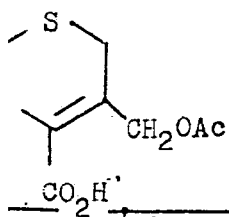


Ejemplo No.	R	R <sup>a</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (dióxido de nitrógeno)	pH 6 λ máx. nm	ε	ν <sub>max</sub> (cm <sup>-1</sup> ) (disolvente)	Valores de τ para DMSO-d <sub>6</sub> a 100 MHz			Rendimiento %
							x	R <sup>b</sup>	y	
2		Ph	+ 72 <sup>g</sup>	270,5 296	14.750 13.300	1780 <sup>g</sup> (Nujol)	-0,14	2,4-2,8	4,04	98
3		Ph	+ 69 <sup>g</sup>	263,5 305	16.200 10.700	1778 (Nujol)	-0,14	2,4-2,8	4,01	96
4			+ 69 <sup>g</sup>	275	16.900	1782 (Nujol)	0,33	5,28;8,0-8,6	4,16	98
5			+ 53 <sup>g</sup>	262,5 294	15.700 <sup>g</sup> 12.300	1782 (Nujol)	0,26	5,25;8,0-8,6	4,10	95
6		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	+ 52,5 <sup>g</sup>	235,5 273 301,5	13.100 17.000 24.300	1780 <sup>g</sup> (CHBr <sub>3</sub> )	0,20	8,62	4,04	93
7	Ph		+ 96 <sup>g</sup> (sal sódica en DMSO)	260	19.800	1759 (Nujol) (sal sódica)	0,30	5,20;8,0-8,6	4,09	92
8		CH <sub>3</sub>	+ 46 <sup>g</sup>	267 293	13.000 12.300	1790 (CHBr <sub>3</sub> )	0,40	6,14	4,18	75
9		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	+ 56,5 <sup>g</sup>	270	15.300	1790 (CHBr <sub>3</sub> )	0,56	8,69	4,15	79
10			+ 39,5 <sup>g</sup>	237 266 295,5	17.500 13.400 14.700	1786 (CHBr <sub>3</sub> )	0,34	4,75 2,36;2,81-2,96	4,18	79
11		CH <sub>3</sub>	+ 39,5 <sup>g</sup>	268,5 289	13.200 12.900	1792 (CHBr <sub>3</sub> )	0,30	6,18	4,15	76

Tabla 2



Ejem plo. Nº	R	R <sup>a</sup>	Méto do	$\alpha/\beta$ D (dioxana- no)	pH 6 $\lambda_{\text{máx.}}$ nm	$\epsilon$	$\nu_{\text{máx}}$ (diso- te)
2		Ph	A	+ 72º	270,5 296	14.750 13.300	1786 (Nuj)
3		Ph	A	+ 6º	263,5 305	16.200 10.700	1778 (Nuj)
4			A	+ 69º	275	16.800	1782 (Nuj)
5			A	+ 5º	262,5 294	15.700 12.300	1782 (Nuj)
6		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	B	+ 52,5º	235,5 273 301,5	13.100 17.000 24.300	1780 (CHBr <sub>3</sub> )
7	Ph		B	+ 96º (sal só- dica en DMSO)	260	19.800	1759 (Nuj (sal s
8		CH <sub>3</sub>	B	+ 46º	267 293	13.000 12.300	1790 (CHBr
9		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	B	+ 56,5º	270	15.300	1790 (CHBr
10			B	+ 39,5º	237 266 295,5	17.500 13.400 14.700	1786 (CHBr
11		CH <sub>3</sub>	B	+ 39,5º	268,5 289	13.200 12.900	1792 (CHBr



$\epsilon$	$\nu_{\text{max}}$ (disolvente) cm <sup>-1</sup> $\beta$ -lactama	Valores de $\tau$ para			Rendimiento %
		DMSO-d <sub>6</sub> a 100 MHz			
		x	R <sup>q</sup>	y	
4.750 3.300	1780 (Nujol)	-0,14	2,4-2,8	4,04	98
6.200 0.700	1778 (Nujol)	-0,14	2,4-2,8	4,01	96
6.800	1782 (Nujol)	0,33	5,28; 8,0-8,6	4,16	98
5.700 2.300	1782 (Nujol)	0,26	5,25; 8,0-8,6	4,10	95
3.100 7.000 4.300	1780 (CHBr <sub>3</sub> )	0,20	8,62	4,04	93
9.800	1759 (Nujol) (sal sódica)	0,30	5,20; 8,0-8,6	4,09	92
3.000 2.300	1790 (CHBr <sub>3</sub> )	0,40	6,14	4,18	75
5.300	1790 (CHBr <sub>3</sub> )	0,56	8,69	4,15	79
7.500 3.400 4.700	1786 (CHBr <sub>3</sub> )	0,34	4,75 2,36; 2,81-2,96	4,18	79
3.200 2.900	1792 (CHBr <sub>3</sub> )	0,30	6,18	4,15	76

Ejemplo 15

Acido 3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-7(β-2-fenoxiimino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

5                   Una suspensión de ácido 2-fenoxiimino-2-fenilacético (464 mg) en dicloruro de metileno anhidro (25 ml) fue añadida, en el espacio de 5 minutos, a una solución agitada de 7 (β-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (989 mg) y dicitclohexilcarbodiimida (454 mg) en dicloruro de metileno (25 ml). Después de agitar durante 2 horas más, el disolvente fue evaporado en vacío; el residuo fue suspendido en acetato de etilo (60 ml); el material insoluble fue separado por filtración, y el producto filtrado fue lavado con bicarbonato de sodio saturado: agua = 1:1, con agua, y con salmuera (30 ml de cada una), fue secada y evaporada para formar una espuma (1,56 g). Una solución de esta espuma en benceno (10 ml) fue purificada por cromatografía sobre gel de sílice (60 g), con benceno: acetato de etilo = 10:1 como eluyente. Fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas hasta sequedad en vacío para proporcionar 3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-7(β-2-fenoxiimino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) en forma de una espuma de color naranja

10

15

20

25

(1,16 g, 87%). Una solución de esta espuma en una mezcla de ácido trifluoroacético (4 ml) y anisol (1 ml) fue mantenida a 23°C durante 5 minutos, y los disolventes fueron eliminados a 40°C (2 mm). El residuo fue  
5 suspendido en éter (80 ml), se añadió bicarbonato de sodio saturado : agua = 1:3 (120 ml), y la mezcla fue agitada hasta que se hubo disuelto la totalidad del sólido (aproximadamente 10 minutos). La fase acuosa fue separada, cubierta con acetato de etilo (150 ml)  
10 y acidificada a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica fue separada, lavada con agua y con salmuera (50 ml de cada una) y el disolvente fue evaporado en vacío: El residuo fue disuelto en acetona (50 ml), la solución fue agitada durante 5 minutos con carbón vegetal (aproximadamente 1 g), y la mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de kieselguhr. El  
15 producto filtrado fue secado y evaporado para formar una espuma (780 mg) que fue disuelta en acetato de etilo, y la solución fue hecha pasar a éter de petróleo para dar el ácido del título en forma de un sólido amorfo incoloro (640 mg, 63,3%);  $[\alpha]_D^{23} - 64^\circ$  (c 1,01, acetona;  $\lambda_{\max}$  (tampón de fosfato pH 6 0,1 M) 261 nm (E19.200); los valores de  $\tau$  (DMSO-d6) incluyen -0,11 (NH, d, J 8 Hz), 4,00 (7-H, dd, J 5 y 8 Hz.), 4,70  
20 (6-H, d, J 5 Hz) y 6,04 ( $\text{CH}_3^-$ ).  
25

Ejemplos 16 a 36

Métodos generales para la preparación de ácidos 7 $\beta$ -(2-oxiimino sustituido-2-arylacetamido)-3-(sustituido)-cef-3-em-4-carboxílicos utilizando dicitclohexilcarbodiimida.

5

(i) A una solución de éster ter-butílico (Ejemplos 31 y 32) o éster difenilmetílico de ácido 7 $\beta$ -amino-3-(sustituido)-cef-3-em-4-carboxílico (un equivalente) y dicitclohexilcarbodiimida (1-1,2 equivalentes) en cloruro de metileno anhidro se añadió a 0-20°C, una solución del ácido 2-alcoxi- o 2-aryl-oxi-imino-2-arylacético sin (1 equivalente) en cloruro de metileno anhidro. Después de agitar durante 45 minutos - 3 horas a la temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y el producto filtrado fue evaporado hasta sequedad. El residuo en acetato de etilo fue lavado sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera. La fase orgánica fue secada y evaporada para formar una espuma o sólido. El éster resultante fue purificado por cristalización o por cromatografía sobre sílice y fue caracterizado por r.m.p. y por cromatografía en capa delgada.

10

15

20

25

Cuando el material de partida 7 $\beta$ -amínico estaba disponible en forma de su sal de ácido para-toluen-sulfónico (Ejemplo 92) la base libre fue puesta en li-

bertad por agitación con acetato de etilo y con un exceso de solución saturada de bicarbonato de sodio. Después de lavar con agua y con salmuera, la capa orgánica fue evaporada hasta sequedad y la amina libre fue disuelta de nuevo en cloruro de metileno.

(ii) Los ésteres intermedios así obtenidos fueron desprovistos de protección disolviendo en una mezcla de ácido trifluoroacético (3-10 ml/1<sup>g</sup> de éster) y anisol (1-5 ml/1 g de éster) y fueron dejados a la temperatura ambiente durante 5-10 minutos, después de lo cual los disolventes fueron eliminados por evaporación bajo presión reducida. El ácido bruto fue agitado con éter o con acetato de etilo y con un exceso de bicarbonato de sodio acuoso y la capa acuosa fue lavada con acetato de etilo. La fase acuosa fue separada, cubierta con acetato de etilo y acidificada a pH 1-2 con ácido clorhídrico 2 N. La capa orgánica fue lavada, secada y evaporada para dar el requerido ácido 7 -(2-alcoxi- o 2-ariloxi-2-arilacetamido)-3-(sustituido)-cef-3-em-4-carboxílico sin, estando enumerados en la Tabla 3 los compuestos así obtenidos.

(iii) 7(6)-amino-3-(1-etiltetrazol-5-il-tio- metil)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (utilizado como material de partida para el Ejemplo 79).

(a) 3-(1-etiltetrazol-5-iltiometil)-7(5)-(2-

tienilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenil-  
metilo.

Una solución de 3-bromometil-7 $\beta$ -(2-tienilacetamido)-cef-3- $\beta$ m-4-carboxilato de difenilmetilo  
5 (11,67 g) y 1-etiltetrazolin-5-tiona (2,6 g) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml), fue agitada a 0°C y se añadió gota a gota, en el espacio de 5 minutos, una solución de trietilamina (2,8 ml) en tetrahidrofurano (25 ml). La suspensión resultante fue agitada  
10 durante 25 minutos más, tiempo durante el cual se dejó que la temperatura subiese a aproximadamente 20°C, y luego fue añadida, en el espacio de 5 minutos, a una mezcla agitada de ácido clorhídrico 2 N (50 ml), agua (350 ml), salmuera (350 ml), y acetato de etilo  
15 (600 ml). La fase orgánica fue separada, y lavada con ácido clorhídrico 2 N, con bicarbonato de sodio saturado, con agua, y con salmuera, y fue secada y evaporada para formar una espuma (11,71 g). Una solución de esta espuma en benceno (25 ml) fue purificada por  
20 cromatografía sobre gel de sílice (200 g), con benceno: acetato de etilo = 5:1 en calidad de eluyente. Fracciones apropiadas fueron combinadas y los disolventes fueron evaporados en vacío. El residuo fue disuelto en dicloruro de metileno, y la solución fue  
25 hecha pasar a éter de petróleo para dar el éster en

forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido  
(8,585 g, 68%);  $n_D^{23} - 131^{\circ}$  ( $c$  0,97,  $CHCl_3$ );  $\lambda_{max}$   
(EtOH) 264 nm ( $\epsilon$  7.300), los valores de  $\tau$  ( $CDCl_3$ )  
incluyen 4,12 (7-H, da, J 5 y 9 Hz), 5,04 (6-H, d,  
5 J 5 Hz), 5,83 ( $CH_3CH_2$ , q, J 7 Hz), y 8,57 ( $CH_3CH_2$ -,  
t, J 7 Hz).

(b) Una solución de piridina (2,13 ml) en  
dicloruro de metileno anhidro (10 ml) fue añadida, en  
el espacio de 5 minutos, a una suspensión agitada de  
10 pentacloruro de fósforo (5,47 g) en dicloruro de me-  
tileno (20 ml). Después de 10 minutos, la suspensión  
fue enfriada a  $0^{\circ}C$ , y se añadió, gota a gota, en el  
espacio de 10 minutos, una solución de 3-(1-etiltetra-  
zol-5-iltiometil)-7-(2-tienilacetamido)-cef-3-em-4-  
15 carboxilato de difenilmetilo (8,3 g) en dicloruro de  
metileno (40 ml). La solución resultante fue agitada  
durante 1 hora más, tiempo durante el cual la tempera-  
tura fue dejada subir a aproximadamente  $23^{\circ}C$ , y luego  
fue añadida, en el espacio de 10 minutos, a una mezcla  
20 agitada y enfriada ( $0^{\circ}C$ ) de metanol (30 ml) y diclo-  
ruro de metileno (60 ml). Después de 15 minutos se  
añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml), y se continuó  
la agitación durante 10 minutos más. La fase orgánica  
fue separada, agitada durante 30 minutos con bicarbona-  
25 to de sodio saturado (200 ml), y lavada con bicarbonato

de sodio saturado y con salmuera y fue tratada con algo de carbón vegetal. La suspensión fue filtrada a través de una almohadilla de kieselguhr, el producto filtrado fue secado y evaporado para dar un sólido oleoso (7,47 g). Este material fue triturado con acetato de etilo (15 ml) para dar la amina en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,854 g, 50%);  $n_D^{23} - 213^{\circ}$  (c, 1,14,  $\text{CHCl}_3$ );  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 265 nm (ε 7.900); 260,5 nm (ε 7.900), y 279,5 nm (ε 7.800); los valores de  $\tau$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) incluyen 4,92 (d, J 5 Hz) y 5,11 (d, J 5 Hz), (6-H y 7H), y 5,72 (q, J 7 Hz) y 8,61 (t, J 7 Hz), ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ ).

(iv) Clorhidrato de 7-amino-3-(6-nitrobenzotiazol-2-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (utilizado como material de partida para los Ejemplos 81 y 85).

Una solución de 3-bromometil-7 $\beta$ -formamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, 1 $\beta$ -óxido (10,068 g) y 2-mercapto-6-nitrobenzotiazol (4,244 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (125 ml) fue agitada a 0°C; una solución de trietilamina (3,2 ml) en N,N-dimetilformamida (25 ml) fue añadida gota a gota, en el espacio de 5 minutos, y se continuó la agitación durante 2 horas más, tiempo durante el cual la temperatura fue dejada subir a aproximadamente 23°C. El di-

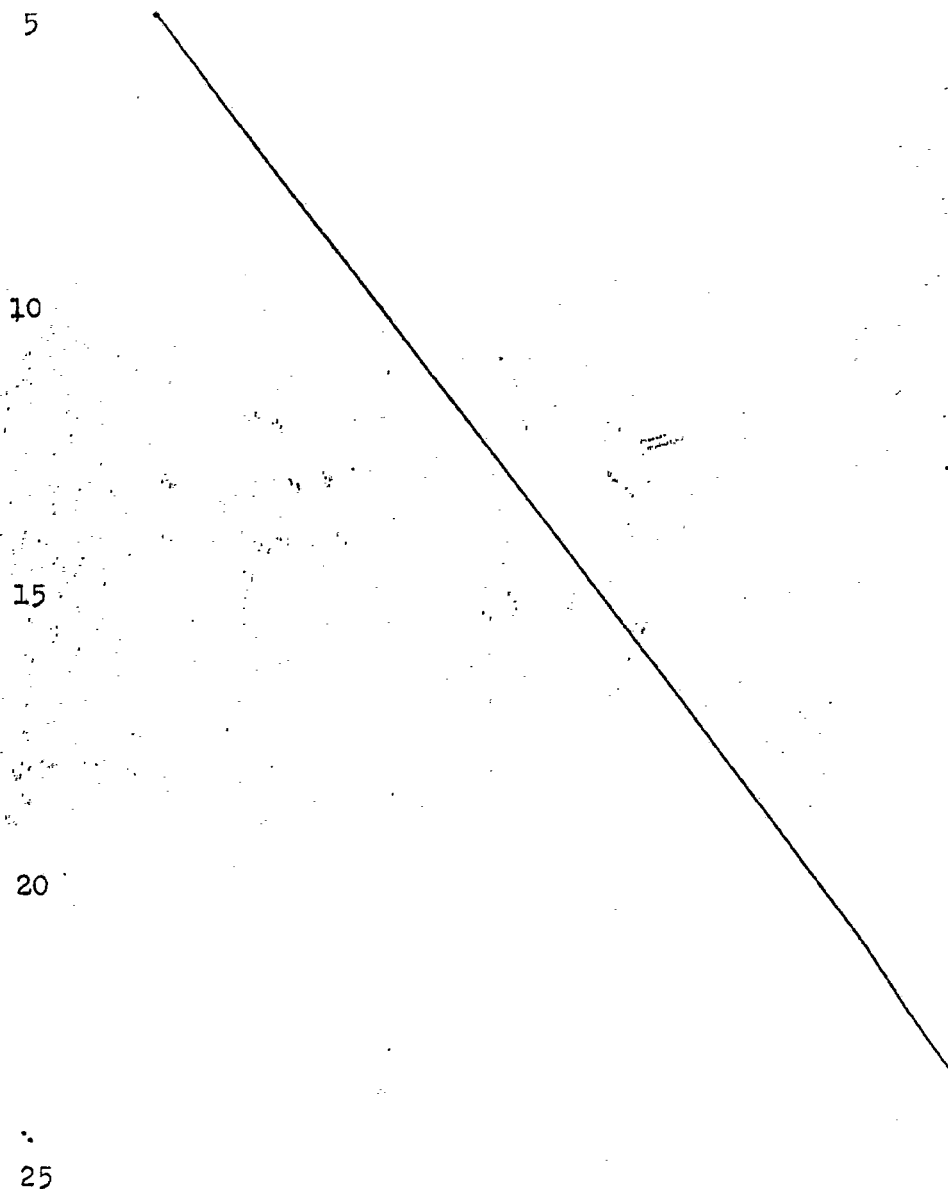
solvente fue eliminado a 40°C (2 mm); el residuo fue repartido entre dicloruro de metileno (300 ml) y agua (300 ml) y la fase orgánica fue lavada con ácido clorhídrico 2 N, con agua y con salmuera, y fue secada y evaporada para dar una espuma (14,35 g). Una solución de esta espuma en dicloruro de metileno anhidro (200 ml) fue agitada a -20°C, se añadió, gota a gota, en el espacio de 5 minutos, una solución de tribromuro de fósforo (2,5 ml), aproximadamente 1,5 equivalentes) en dicloruro de metileno (25 ml), y se continuó la agitación durante 30 minutos más a -10 hasta -15°. La solución resultante fue agitada durante 30 minutos con bicarbonato de sodio saturado (250 ml); la fase orgánica fue separada, y lavada con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera, y fue tratada con algo de carbón vegetal. La suspensión fue filtrada a través de una almohadilla de kieselguhr y el producto filtrado fue secado y evaporado para formar una espuma (10,71 g). Una suspensión de esta espuma en metanol (200 ml) fue agitada a 0°C; se añadió oxicloriguro de fósforo (3,66 ml - 2 equivalentes), en el espacio de 2 minutos, y se continuó la agitación durante 2 horas más a aproximadamente 23°C, tiempo durante el cual se disolvió la totalidad del sólido. El disolvente fue separado por evaporación; se añadió acetato de etilo (100 ml), y la

suspensión resultante fue evaporada hasta sequedad en vacío. La goma residual fue disuelta en dicloruro de metileno (100 ml); la solución fue agitada a 0°C y se añadió éter (500 ml) en el espacio de 5 minutos. El precipitado fue separado por filtración y lavado con éter (100 ml), y fue secado en vacío para dar el clorhidrato en forma de escamas de color amarillo pálido (9,744 g, 78%);  $\alpha_D^{23} - 94^\circ$  (c 1,0, DMSO);  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 328 nm. ( $\epsilon$  13.400); los valores de  $\tau$  (DMSO-d6) incluyen 4,72 (6H y 7-H), 5,10 y 5,57 (3-CH<sub>2</sub>, q, J 14 Hz) y 6,10 (2 CH<sub>2</sub>).

(v) 7(β-amino-3-(6-nitro benzotiazol-2-iltio-metil)-cef-3-cm-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una solución del clorhidrato arriba descrito (910 mg) en dicloruro de metileno (50 ml) fue agitada durante 30 minutos con bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La fase orgánica fue separada, y lavada con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera y fue tratada con elgo de carbón vegetal. La suspensión fue filtrada a través de una almohedilla de kieselguhr, y el producto filtrado fue secado y evaporado para dar una espuma (660 mg). Este material fue digerido con metanol (50 ml) para dar la amina en forma de un sólido de color amarillo pálido (432 mg, 50%);  $\alpha_D^{20}$

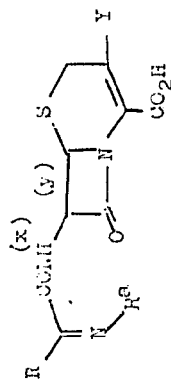
- 195° (c 1,01, CHCl<sub>3</sub>);  $\lambda_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 251 nm ( $\epsilon$  14.500)  
y 334 nm ( $\epsilon$  16.000); los valores de  $\tau$  (CHCl<sub>3</sub>) in-  
cluyen 5,04 y 5,22 (dobletes, J 5 Hz, 6-H y 7-H) y  
7,96 (NH<sub>2</sub>).



29.11.73

- 50 -

Tabla 3



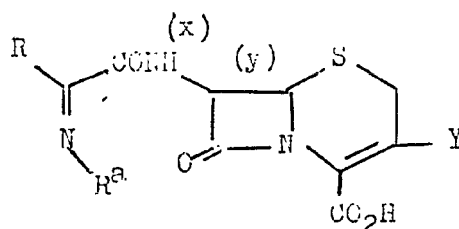
Ejemplar No	R	R <sup>a</sup>	Y	$\alpha/D$ (en acetona)	$\lambda_{\text{máx}}$ nm	$\epsilon$	$\beta$ -lactama máx. (disolvente)
16		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-892	268,5	15.900	1786 (Nujol)
17		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-962	268,5	18.200	1792 (Nujol)
18		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-1102	279	31.800	1788 (Nujol)
19		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-1782	293,5 (EtOH)	20.200	1780 (Nujol)

\* Los rendimientos están dados como rendimientos globales para las reacciones de copulación y eliminación de la protección Zetapas (I) y (II) anteriores.

20		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-952	277,5	21.200	1780 (Nujol)
21				-782	271	18.100	1782 (Nujol)
22				-802	279	22.300	1780 (Nujol)

X	Valores de $\alpha$ para DMSO-d <sub>6</sub> a 100 MHz.		Rendimiento %
	R <sup>a</sup>	Y	
0,26	8,69	6,05 (CH <sub>3</sub> )	57
0,36	8,67	5,66; 8,56 (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	19
0,27	8,70	2,0; 2,36 (Ph)	31
0,33	8,72	0,93 1,67; 1,97 (Ar)	32
0,32	8,69	6,05 (CH <sub>3</sub> )	35
0,30	5,22; 8,25	6,00 (CH <sub>3</sub> )	59
0,29	5,22; 8,27	6,0 (CH <sub>3</sub> )	46

Tabla 3



Ejemplo Nº	R	R <sup>a</sup>	Y	$[\alpha]_D$ (en acetona)	pH 6 $\lambda_{\text{máx}}$ nm	$\epsilon$	$\beta$ (di)
16		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-89°	268,5	15.900	1
17		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-96°	268,5	18.200	1
18		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-110°	279	31.800	1
19		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-178°	293,5 (EtOH)	20.200	1

\* Los rendimientos están dados como rendimientos globales para reacciones de copulación y eliminación de la protección (i) y (ii) anteriores.



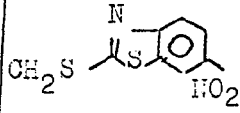
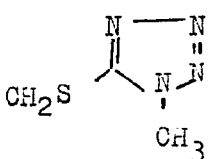





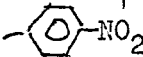

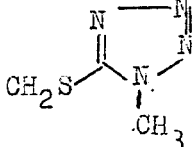
20		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		-95°	277,5	21.200	1
21				-78°	271	18.100	1
22				-80°	279	22.300	1

29.11.73

- Y

pH 6 $\lambda_{\text{máx}}$ nm	$\epsilon$	$\beta$ -lactama $\nu_{\text{máx.}}$ (disolvente)	Valores de $\nu$ para DMSO-d6 a 100 MHz.			Rendimiento %
			x	R <sup>a</sup>	Y	
268,5	15.900	1786 (Nujol)	0,26	8,69	6,05 (CH <sub>3</sub> )	57
268,5	18.200	1782 (Nujol)	0,36	8,67	5,66; 8,56 (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	19
279	31.800	1788 (Nujol)	0,27	8,70	2,0; 2,36 (Ph)	31
293,5 (EtOH)	20.200	1780 (Nujol)	0,33	8,72	0,93 1,67; 1,97 (Ar)	32
datos globales para las etapas de protección						
277,5	21.200	1780 (Nujol)	0,32	8,69	6,05 (CH <sub>3</sub> )	35
271	18.100	1782 (Nujol)	0,30	5,22; 8,25	6,00 (CH <sub>3</sub> )	59
279	22.300	1780 (Nujol)	0,29	5,22; 8,27	6,0 (CH <sub>3</sub> )	46

Ejemplo N°	R	R <sup>a</sup>	Y	α (en acetona)	pH 6 λ <sub>max</sub> nm	ε	β-lacta- (disolvente)	Valores de ν para		Rendimiento %
								D <sub>2</sub> O-d <sub>2</sub> O	Re	
23				-153 <sup>a</sup>	280,5	17.400	1780 (Nujol)	0,30	5,25; 6,30	24
24	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-95 <sup>a</sup>	262	19.600	1782 (Nujol)	0,24	5,79; 8,72	48
25		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	OH = CH <sub>2</sub>	-47 <sup>a</sup>	292 (EtOH)	17.200	1764 (CHBr <sub>3</sub> )	0,29	6,66	54
26	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OH = CH <sub>2</sub>	-77 <sup>a</sup>	276	19.200	1782 (CHBr <sub>3</sub> )	0,19	5,78; 8,70	47
27		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	OH = CH <sub>2</sub>	-49 <sup>a</sup>	232 287,5 297 (EtOH)	24.900 19.500 18.900	1764 (CHBr <sub>3</sub> )	0,32	8,57	60
28		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	+44 <sup>a</sup> (DMSO)	260	15.000	1788 (Nujol)	0,32	8,70	50
29	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> SOOCH <sub>3</sub>	-64 <sup>a</sup> (DMSO)	260	18.600	1780 (Nujol)	0,27	5,78 6,73	64
30		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	+37,5 <sup>a</sup> (DMSO)	277 297,5 308 (EtOH)	14.500 11.300 9.300	1790 (Nujol)	0,28	8,56	43
31	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	+40 <sup>a</sup> (dioxano)	257	17.100	1780 (Nujol)	0,26	5,30 (CH <sub>2</sub> )	32
32			CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	+69 <sup>a</sup> (DMSO)	265 328	-	1770 (Nujol)	<0,0	1,63 2,53	43
33		CH <sub>3</sub>		-85 <sup>a</sup>	278,5	17.200	1770 (Nujol)	0,14	6,01 (6,05)	70

Ejem- plo Nº	R	R <sup>a</sup>	Y	$\alpha$ / $\beta$ (en acetona)	pH 6 $\lambda_{\max}$ nm	$\epsilon$
23				-153°	280,5	17.400
24	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		-95°	262	19.600
25		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH = CH <sub>2</sub>	-47°	292 (EtOH)	17.200
26	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH = CH <sub>2</sub>	-77°	276	19.200
27		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH = CH <sub>2</sub>	-49°	232 287,5 297 (EtOH)	24.900 19.800 18.900
28		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sup>†</sup> =CHCH <sub>3</sub>	+44° (DMSO)	260	15.000
29	Ph	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>3</sub>	-64° (DMSO)	260	18.600
30		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOCH <sup>†</sup> =CHCH <sub>3</sub>	+37,5° (DMSO)	277 297,5 308 (EtOH)	14.500 11.300 9.300
31	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	+40° (dioxano)	257	17.100
32			CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	+69° (DMSO)	265 328	-
33		CH <sub>3</sub>		-85°	278,5	17.200

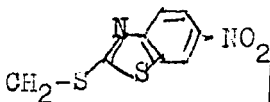

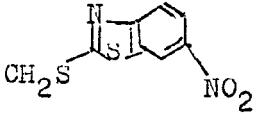
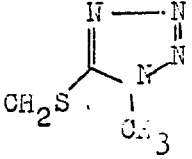
29.11.73

pH 6 $\lambda_{\max}$ nm	$\epsilon$	$\beta$ -lacta- ma $\nu_{\max}$ . (disol- vente)	Valores de $\tau$ para DM30-d6 a 100 MHz			Rendimiento %
			x	Ra	Y	
280,5	17.400	1780 (Nujol)	0,30	5,25; 8,30	0,91 1,64 y 1,95 (Ar)	24
262	19.600	1782 (Nujol)	0,24	5,79; 8,72	6,05 (CH <sub>3</sub> )	48
292 (EtOH)	17.200	1764 (CHBr <sub>3</sub> )	0,29	8,66	2,75 4,68 4,9	54
276	19.200	1782 (CHBr <sub>3</sub> )	0,19	5,78; 8,70	3,01 4,35 4,64	47
232 287,5 297 (EtOH)	24.900 19.800 18.900	1764 (CHBr <sub>3</sub> )	0,32	8,57	2,75 4,69 4,93	60
260	15.000	1788 (Nujol)	0,32	8,70	3,04; 4,07 8,14	50
260	18.600	1780 (Nujol)	0,27	5,78 8,73	7,64 (CH <sub>3</sub> )	64
277 297,5 308 (EtOH)	14.500 11.300 9.300	1790 (Nujol)	0,28	8,56	3,0; 4,05 8,12	43
257	17.100	1780 (Nujol)	0,26	5,30 (CH <sub>2</sub> )	7,96 (CH <sub>3</sub> )	32
265 328	-	1770 (Nujol)	<0,0	1,63. 2,53	4,01	43
278,5	17.200	1770 (Nujol)	0,14	6,01 (6,05)	4,14	70

Ejemplo N°	R	R <sup>a</sup>	Y	$\Delta n_D$ (en acetona)	$\lambda$ max. nm	$\epsilon$	$\beta$ -lactama max. (disolvente)
34	Ph	Ph		-21.6 <sup>a</sup>	260,5 353,5 (EtOH)	21.500 14.800	1762 (Nujol)
35		Ph		-18.6 <sup>a</sup>	274 295 358,5 (EtOH)	22.100 26.000 8.400	1752 (Nujol)
36	Ph	CFH <sub>3</sub>		-9.4 <sup>a</sup>	260,5 (EtOH)	20.700	1750 (Nujol)

NOTA - Las constantes de los Ejemplos 34-36 son para las sales de sodio.

Valores de $\alpha$ para DMSO-d <sub>6</sub> a 100 MHz	Rendimiento %		
	X	Y	
-0,05	2,67 2,90	4,08	45
0,06	2,5 3,0	4,18	31
-0,08	2,5 2,7	4,05	30

Ejemplo N°	R	R <sup>a</sup>	Y	$[\alpha]_D^{25}$ (en acetona)	pH 6 $\lambda_{\text{máx.}}$ nm	$\epsilon$
34	Ph	Ph		-216°	260, 333,5 (EtOH)	21 14
35		Ph		-186°	274 295 358,5 (EtOH)	22 26 8
36	Ph	CPh <sub>3</sub>		-94°	260,5 (EtOH)	20

NOTA - Las constantes de los Ejemplos 34-36 son para sales de sodio.

$\lambda_D$ en aceto- na)	pH 6 $\lambda_{\text{máx.}}$ nm	$\epsilon$	$\beta$ -lactama $\lambda_{\text{máx.}}$ (disol- vente)
-216°	260, 333,5 (EtOH)	21.500 14.800	1762 (Nujol)
-186°	274 295 358,5 (EtOH)	22.100 26.000 8.400	1752 (Nujol)
-94°	260,5 (EtOH)	20.700	1750 (Nujol)

Valores de $\epsilon$ para DMSO-d6 a 100 MHz			Rendimien- to %
$\bar{x}$	$R^2$	Y	
-0,05	2,67. 2,90	4,08	45
0,06	2,5 - 3,0	4,18	31
-0,08	2,5 - 2,7	4,05	30

os 34-36 son para las

Ejemplo 37

3-acetoximetil-7(5)-(2-fenoxiimino-2-fenilacetamido)-  
cef-3-em-4-carboxilato de dietanolamonio (isómero  
sin).

5                   A una solución agitada de ácido 3-acetoxi-  
metil-7(5)-(2-fenoxiimino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-  
carboxílico sin bruto (preparado como en el Ejemplo  
66) (5,94 g), en 2-propanol (30 ml) se añadió una so-  
lución de dietanolamina (3,8 ml) en 2-propanol (8 ml).  
10                   El sólido precipitado fue recogido, lavado (con 2-pro-  
panol, y luego con éter) y fue secado en vacío para  
dar el compuesto del título (3,43 g), p. de f. 139,5°C;  
los valores de  $\delta$  (DMSO-d6) incluyen -0,06 (d) (NH),  
4,13 (dd) (7-H), 4,78 (d) (6-H), 6,96 y 7,96 (-CH<sub>2</sub>-  
15                   -CH<sub>2</sub>-).

Ejemplo 38

Acido 7(5-2-furfuriloxiimino-2-(fur-2-il)acetamido)3-  
(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico  
(isómero sin).

20                   Se añadió gota a gota durante 10 minutos,  
una solución de trietilamina (0,88 ml) en cloruro de  
metileno (20 ml) a una suspensión agitada de ácido  
2-furfuriloxiimino-(fur-2-il)acético (isómero sin)  
(1,505 g) en cloruro de metileno seco (50 ml). La so-  
25                   lución se enfrió a 0° y se trató gota a gota, con agi-

tación, con una solución de cloruro de oxalilo (0,66 ml) en cloruro de metileno (20 ml). La agitación se continuó a 0° durante 90 minutos, después de lo cual el disolvente se evaporó en vacío a la misma temperatura. El residuo, suspendido en acetona (30 ml), se añadió durante 15 minutos a 0° a una solución agitada de ácido 7 $\beta$ -amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxílico (1,64 g) e hidrogenocarbonato de sodio en una mezcla de agua (25 ml) y acetona (25 ml). Después de agitar durante otras 2 horas, se eliminó la acetona por evaporación y se añadió agua (100 ml). La solución se lavó con éter, se cubrió con acetato de etilo y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. El material insoluble se eliminó por filtración y la capa acuosa se extrajo posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron, secaron y evaporaron hasta obtener una espuma (2,09 g). Este producto en acetato de etilo (5 ml) se introdujo en éter (200 ml) obteniéndose el ácido del título (472 mg., 17%),  
 $\alpha_D^{23} - 97^\circ$  (c 0,94 acetona),  $\lambda_{\text{máx}}$  (solución amortiguadora de fosfato 0,1M de pH 6) 280 nm ( $\epsilon$  22.600),  
 $\nu_{\text{máx}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), los valores de  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,14 (NH, doblete, J 8 Hz) 2,27 y 3,48 (furfurilo, protones de anillo), 4,16 (7-H,

doblete doble, J 5 y 8 Hz) y 4,84 (furfurilo, grupo CH<sub>2</sub>).

Ejemplo 39

5 Acido 3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-7(β-2-fenoxi-  
imino-2-(fur-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico  
(isómero sin).

Una suspensión de ácido 2-fenoxiimino-(fur-2-il)acético (isómero sin) (5,2 g) en cloruro de metileno seco (50 ml) se agitó a 0° y se trató con  
10 una solución de trietilamina (3,12 ml) en cloruro de metileno (10 ml) gota a gota durante 5 minutos. Se añadió a la solución agitada N,N-dimetilformamida (2 gotas), seguido de una solución de cloruro de oxalilo (1,92 ml) en cloruro de metileno (20 ml). Se con-  
15 tinuó la agitación durante 20 minutos a 0° y el disolvente se eliminó a 0°/2 mm de Hg. El residuo se agitó con éter seco (50 ml) y se eliminó por filtración el material insoluble, lavándose con éter. La solución etérea y los lavados se reunieron y se evaporaron, obteniéndose cloruro de 2-fenoxiimino-(fur-2-  
20 il)acetilo (isómero sin) (5,2 g) en forma de una goma. Este material en dicloruro de metileno (25 ml) se añadió durante 10 minutos a 0° a una solución de 7(β-amino-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-cef-3-em-4-carboxi-  
25 lato de difenilmatilo (7,55 g) y óxido de propileno

(7,5 ml) en cloruro de metileno (100 ml); se continuó la agitación durante otras 2 horas a 0°. La solución se agitó durante 10 minutos con metanol (5 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio:agua (1:1), agua y solución saturada de sal, y se filtró a través de Kieselguhr, se secó y se evaporó hasta obtener una espuma (11,7 g). La espuma se agitó con éter y se recogió el sólido, se lavó y se secó, obteniéndose 3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)-7 $\beta$ - $\beta$ -fenoxiimino-2-(fur-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) (9,7 g, 91,5%)  $[\alpha]_D^{23}$  - 110,8° (c 0,98 CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{máx}}$ . (EtOH) 274 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  275 ) 292,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  264).

Se trató el éster (9,05 g) en anisol (9 ml) a 0°, con ácido trifluoroacético frío (36 ml) durante un periodo de 2 minutos y la mezcla se agitó a 0° hasta que el sólido se había disuelto (unos 5 minutos). La mezcla se evaporó a 36°/2 mm de Hg, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en éter (250 ml) y se agitó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio:agua (1:2)(250 ml). Se recogió la capa acuosa, se reunió con un segundo extracto, se lavó con éter, se enfrió a 0° se cubrió con

acetato de etilo y se acidificó a pH 2 con ácido clor-  
hídrico 2N. Se separó por filtración el material in-  
soluble, se separó la fase acuosa y se lavó con ace-  
tato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se  
5 lavaron con agua y solución saturada de sal, se seca-  
ron y se evaporaron. El residuo, en acetona, (60 ml)  
se agitó con carbón vegetal (1 g), se filtró y se  
evaporó. La espuma se trituró con éter y el sólido se  
recogió, se lavó con éter y se secó, obteniéndose  
10 el ácido del título, (4,96 g. 70%)  $[\alpha]_D^{23} - 77,1^\circ$   
(c 1,24 acetona),  $\lambda_{\text{máx}}$ . (solución amortiguadora de  
fosfato 0,1 M de pH 6) 274 nm ( $\epsilon$  21.000),  $\nu_{\text{máx}}$  (Nu-  
jol) 3250 (NH), 1784 ( $\beta$ -lactama) y 1722  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ),  
los valores de  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,15 (NH, doble-  
15 te, J 8 Hz), 2,4 - 2,9 (Ph), 4,03 (C-7H, doblete do-  
ble, J 5 y 8 Hz). Se obtuvo una segunda cosecha (630  
mg)  $[\alpha]_D^{23} - 73^\circ$  (c 1,34 acetona) del filtrado y los  
lavados..

La presente solicitud que corresponde a la  
20 presentada en Gran Bretaña, con fecha 25 de Octubre  
de 1.972, bajo el Número 49255/720 (provisional) y 8  
de Octubre de 1.973 (completa), se acoge a los bene-  
ficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

25

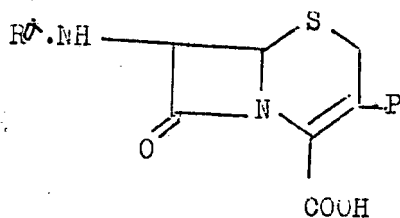
29.11.73

10 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de 1er. Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 402.651 solicitada el 12 de Mayo de 1.972 por: "Procedimiento de preparación de derivados de la cefalosporina" según las cuales cuando dichos compuestos se seleccionan del grupo que consta de: (a) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-acetoximetilcef-3-em-4-carboxí-  
20 licos, en donde el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es 2-ariloxiimino-2-fenilacetamido; 2-ariloxiimino-2-tienilacetamido; 2-ariloxiimino-2-furilacetamido; 2-ciclopentiloxiimino-2-fenilacetamido; 2-ciclopentiloxiimino-2-tienilacetamido; 2-ciclopentiloxiimino-2-furilacetamido;  
25 2-t-butoxiimino-2-(benzo[b]furan-2-il)acetamido; 2-me-

toxiimino-2-(N-metilpirrol-2-il)acetamido; 2-t-butoxiimino-2-(N-metilpirrol-2-il)acetamido; 2-tienilmetoxiimino-2-(N-metilpirrol-2-il)acetamido; 2-metoxiimino-2-(N-benciloximetilpirrol-2-il)acetamido; o 2-carboximetoxiimino-2-fenilacetamido; comprendiendo la parte arílica de dicho grupo ariloxi fenilo, tienilo, furilo o fenilo sustituido por uno o más de cloro, nitro, amino, carboxi y metoxi; (b) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(1-metiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílicos y ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(1-etiltetrazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílicos en los que el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es un grupo de fórmula R.C(:NOR<sup>a</sup>).CO- en donde R se selecciona entre fenilo, tienilo, y furilo y R<sup>a</sup> se selecciona entre metilo, etilo, t-butilo, ciclopentilo, fenilo, furilmetilo y trifenilmetilo; (c) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(5-nitrobenzotiazol-2-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílicos y ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-(6-nitrobenzotiazol-2-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es un grupo de fórmula R.C(:NOR<sup>a</sup>).CO en la que R se selecciona entre fenilo, tienilo y furilo y R<sup>a</sup> se selecciona entre t-butilo, ciclopentilo y fenilo; (d) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-vinilcef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es 2-t-butoxiimino-2-tienilacetamido; 2-etoxiimino-

-2-fenilacetamido; ó 2-t-butoxiimino-2-(benzo[b]tien-3-il)acetamido; (e) ácidos 7 $\beta$ -acilamido-3-crotoniloximetilcef-3-em-4-carboxílicos en donde el grupo acilamido en posición 7 $\beta$  es 2-t-butoxiimino-2-tienilacetamido o 2-t-butoxiimino-2-(benzo[b]tien-3-il)acetamido; (f) ácido 7 $\beta$ -[2-t-butoxiimino-2-tienilacetamido]-3-(2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-iltiometil)cef-3-em-4-carboxílico; (g) ácido 3-acetiltiometil-7 $\beta$ -(2-ctoxiimino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico; y derivados no tóxicos de estos ácidos, existiendo dicho compuesto como isómero sin o una mezcla de un isómero sin tal y el isómero anti correspondiente, en donde la configuración sin predomina, y que tienen la fórmula general

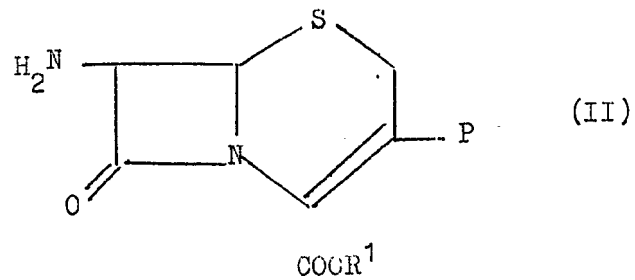


(I)

en donde R<sup>2</sup> y P tienen significados apropiados que corresponden a los englobados por (a) - (g) anteriores dichas mejoras comprenden o bien (A) condensar

un compuesto de fórmula

5



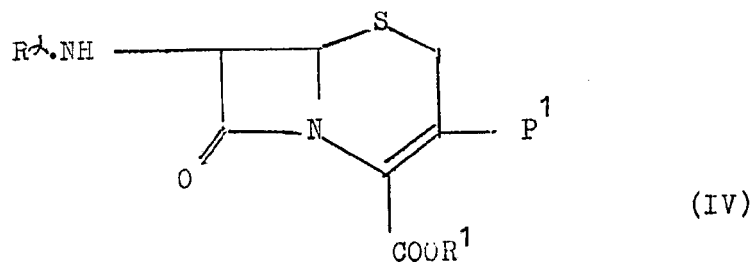
10 (en la que P tiene el significado antes indicado y R<sup>1</sup> representa hidrógeno o un grupo de bloqueo del grupo carboxilo) con un agente de acilación que corresponde al ácido

15



(en donde R<sub>2</sub> tiene el significado antes indicado);  
o (B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

20



25 (en la que R<sub>2</sub> y R<sup>1</sup> tienen los significados antes in-

dicados y P<sup>1</sup> es un precursor del sustituyente P deseado), con un reactivo o reactivos que sirven para introducir dicho grupo P; y (C) recuperar el compuesto deseado de fórmula I, si es necesario después de la separación de isómeros y/o eliminación de cualesquiera grupos de bloqueo del grupo carboxilo y si se desea después de conversión del compuesto (I) en un derivado no tóxico.

10 2<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en que el ácido de fórmula III está en la forma isómera sin.

15 3<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 1<sup>a</sup> o la reivindicación 2<sup>a</sup>, en que el agente de acilación es un cloruro de ácido o un bromuro de ácido que corresponde al ácido (III).

4<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 3<sup>a</sup>, en que el procedimiento es llevado a cabo entre -50 y +50°C.

20 5<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 4<sup>a</sup>, en que el procedimiento es llevado a cabo entre -20 y + 30°C.

25 6<sup>a</sup>.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 3<sup>a</sup> - 5<sup>a</sup>, en que el procedimiento es llevado a cabo en una cetona acuosa, un éster, una amida, un nitrilo o una de sus mezclas.

7<sup>a</sup>.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 3<sup>a</sup> - 6<sup>a</sup> en que el procedimiento es llevado a cabo en presencia de un agente de fijación de ácido.

5 8<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 7<sup>a</sup>, en que el agente de fijación de ácido es una amina terciaria, una base inorgánica o un oxirano.

10 9<sup>a</sup>.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 3<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> en que el agente de acilación se prepara haciendo reaccionar un ácido de fórmula general III, según se ha definido en la reivindicación 1<sup>a</sup>, o una de sus sales, con un reactivo de cloración o bromación.

15 10<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 9<sup>a</sup>, en que se usa como agente de cloración pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

20 11<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 10<sup>a</sup>, en que se hace reaccionar con cloruro de oxalilo la sal de sodio, potasio o trietilamonio de un ácido de fórmula general III.

25 12<sup>a</sup>.- Mejoras según la reivindicación 1<sup>a</sup> o la reivindicación 2<sup>a</sup> en que la acilación se efectúa condensando un compuesto de fórmula general II con un ácido de fórmula general III en presencia de un agente de condensación.

13ª.- Mejoras según la reivindicación 12ª,  
en que el agente de condensación es una carbodiimida,  
un compuesto carbonílico o una sal de isoxazolinio.

5 14ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª  
o la reivindicación 2ª, en que la acilación se efectúa  
con un derivado del ácido (III) que forma amida.

15ª.- Mejoras según la reivindicación 14ª,  
en que el derivado que forma amida es un anhídrido  
del ácido (III) simétrico o mixto.

10 16ª.- Mejoras según cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1ª a 15ª en que el compuesto de fórmula  
general I que resulta se convierte en una sal no tóxi-  
ca.

15 17ª.- Mejoras según la reivindicación 16ª,  
en que dicha sal es la sal de sodio o de potasio.

18ª.- Mejoras introducidas en el objeto de  
la patente principal nº 462.651, solicitada el día  
12 de Mayo de 1.972, por: "Procedimiento para la pre-  
paración de derivados de la cefalosporina.

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

25

29.11.73

- 65 -

Esta Memoria consta de sesenta y seis hojas  
escritas a máquina por una sola de sus caras.

- 6 DIC. 1973

Madrid,

P.A. Fernando de Elzaburu  
Per F...



30.11.73/RTA.-