

427859



P.- 58.052

Cephalosporin  
148/159 AB Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de GIAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA"

(Clase Internacional C07d, A61k)

23-10-74.



Esta invención se refiere a mejoras en o  
relativas a antibióticos de las series de la cefalospo-  
rina y de la penicilina.

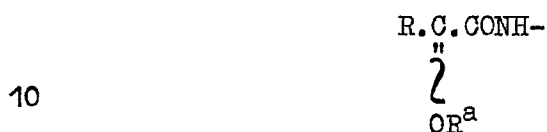
5 Como es bien sabido, los antibióticos de  
las series de la cefalosporina y de la penicilina son,  
respectivamente, ácidos  $7\beta$ -acilamidocef-3-em-4-carboxí-  
licos y ácidos  $6\beta$ -acilamidopenam-3-carboxílicos y sus  
diversos derivados no tóxicos, p. ej., sales, ésteres,  
lactonas (en el caso de que puedan formarse tales deri-  
10 vados), amidas, hidratos o los sulfóxidos correspondien-  
tes. En la serie de la cefalosporina, estos antibióti-  
cos pueden contener diversos sustituyentes en la posi-  
ción 3 con inclusión de grupos metilo insustituídos y  
grupos metilo sustituídos con una diversidad de susti-  
15 tuyentes como se describe en la bibliografía. En la  
serie de la penicilina, la sustitución puede estar pré-  
sente, por ejemplo, al menos en uno de los grupos dime-  
tilo gemelos.

Los nuevos compuestos de la presente in-  
20 vención se caracterizan por el hecho de que dicho gru-  
po acilamido del antibiótico de cefalosporina o de pe-  
nicilina es un grupo  $\alpha$ -hidroxi-iminoacilamido ó  $\alpha$ -acilo-  
xi-iminoacilamido, siendo los compuestos o bien isóme-  
ros sin- o anti- o mezclas en las que predomina una de  
25 las formas isómeras.

23-10-74.



De acuerdo con una realización de la invención, por consiguiente, se proporciona un compuesto seleccionado del grupo de los ácidos 8β-acilamidocef-  
-3-em-4-carboxílicos (y derivados no tóxicos de los  
5 mismos) y los ácidos 6β-acilamidopenam-3-carboxílicos  
(y derivados no tóxicos de los mismos) caracterizado  
por el hecho de que dicho grupo acilamido tiene la estructura:

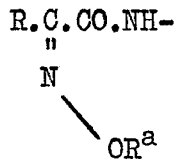


donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico  
y R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, siendo  
dicho compuesto o bien un isómero sin- o un isómero  
15 anti-, o existiendo como una mezcla que contiene al me-  
nos 75% de uno de tales isómeros.

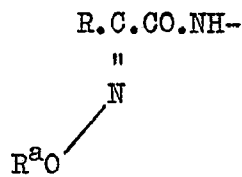
Los compuestos de la invención se definen  
como teniendo la forma isómera sin- (cis) ó anti- (trans)  
por lo que se refiere a la configuración del grupo OR<sup>a</sup>  
20 con respecto al grupo carboxamido. Preferiblemente, las  
mezclas de isómeros contienen al menos 90% de uno de  
los isómeros y no más del 10% del otro.

En esta memoria descriptiva, la configura-  
24 ción sin- se representa estructuralmente así:

23-10-74.



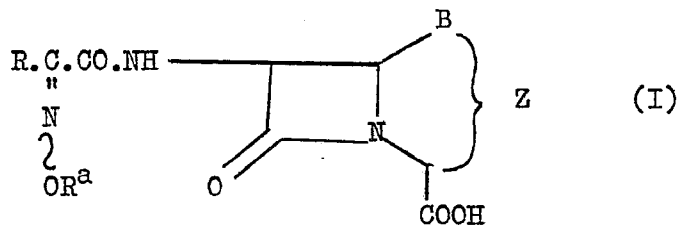
5 y la configuración anti- así:



10

Estas configuraciones se asignan sobre la base del trabajo de Ahmad y Spencer, Can. J. Chem., 1961, volumen 39, página 1340.

15 Los compuestos de la invención se pueden definir por la fórmula



20

25 donde  $R^a$  tiene el significado arriba definido, R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico, B es  $>S$  ó  $>S \rightarrow O$  y Z es un grupo en el que 1 ó 2 átomos de carbono unen el átomo de azufre del núcleo y el átomo

23-10-74.



1974

de carbono que lleva el grupo carboxilo.

El término "no tóxico" tal como se aplica a los derivados de los compuestos de la invención, significa aquellos derivados que son fisiológicamente aceptables en las dosis a las que se administran.

Las sales que pueden formarse, en el caso de ser aplicables, a partir de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen (a) sales de bases inorgánicas tales como sales de metales alcalinos, p. ej. sodio y potasio, de metales alcalinotérreos, p. ej. calcio, y sales de bases orgánicas, p. ej. procaína, feniltilbencilamina y dibenciletildiamina, y (b) sales de adición de ácido, p. ej., con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico. Las sales pueden encontrarse también en forma de resinatos, formados p. ej., con una resina de poliestireno que contiene grupos amino, amino cuaternario, o grupos de ácido sulfónico, o una resina que contiene grupos carboxilo, p. ej. una resina de ácido poliacrílico. La resina puede, si se desea, estar reticulada, p. ej. puede ser un copolímero de estireno y divinil-benceno que contiene los grupos apropiados. Adicionalmente, los derivados pueden encontrarse en forma de un quelato con un metal pesado tal como hierro o cobre.

23-10-74.



Los compuestos de la invención, con inclu-  
sión de los derivados no tóxicos de los mismos, que po-  
seen la configuración sin-, se caracterizan por su ele-  
vada actividad antibacteriana contra una cierta gama de  
5 organismos gram-positivos y gram-negativos, junto con  
una estabilidad particularmente alta a las  $\beta$ -lactamasas  
producidas por diversos organismos gram-negativos.

Los inventores han encontrado que los com-  
puestos de la invención, con inclusión de los derivados  
10 no tóxicos de los mismos, que poseen la configuración  
anti- poseen una estabilidad particularmente alta a las  
 $\beta$ -lactamasas producidas por diversos organismos gram-ne-  
gativos, y estos compuestos anti- poseen también en ge-  
neral actividad antibiótica contra una diversidad de or-  
15 ganismos gram-positivos y gram-negativos, siendo la ac-  
tividad de algunos de estos compuestos particularmente  
alta como se describe con mayor detalle posteriormente  
en esta memoria.

La estabilidad a las  $\beta$ -lactamasas se pue-  
20 de evaluar en comparación con la cefaloridina, la cual  
se puede definir arbitrariamente como teniendo un valor  
de 1 con respecto al organismo particular.

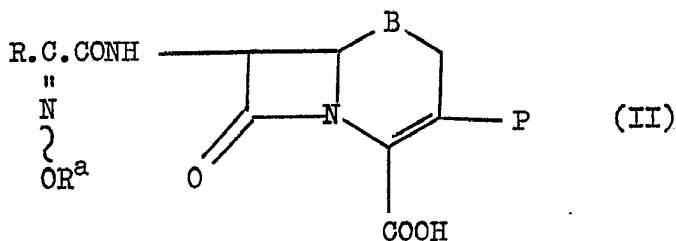
Los compuestos de cefalosporina a que se  
hace referencia en esta memoria descriptiva se nombran  
25 generalmente con referencia al cefam (J.Amer.Chem.Soc.

23-10-74.

1962, 84, 3400). El término "cefem" hace referencia a la estructura básica del cefam con un doble enlace. Los compuestos de penicilina a los que se hace referencia en esta memoria descriptiva se nombran generalmente con referencia al penam (J.Amer.Chem.Soc. 1953, 75, 3293).

Los compuestos de cefalosporina de acuerdo con la invención se pueden definir como compuestos de la fórmula general:

10

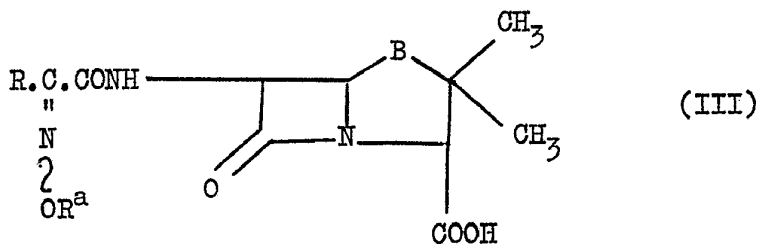


15

(donde R, R<sup>a</sup> y B tienen los significados arriba definidos, y P es un grupo orgánico) y derivados no tóxicos de los mismos.

Los compuestos de penicilina de acuerdo con la invención se pueden definir como compuestos de la fórmula general:

20



25

23-10-74.



(donde R, R<sup>a</sup> y B tienen los significados arriba definidos) y derivados no tóxicos de los mismos.

En las fórmulas (II) y (III) B es preferiblemente > S.

5 La invención incluye también compuestos de cefalosporina y penicilina no abarcados específicamente por las fórmulas (II) ó (III), p.ej., 2β-acetoximetil-penicilinas y 2-metil- y 2-metilen-cefalosporinas.

10 El grupo R<sup>a</sup> en las fórmulas arriba indicadas, cuando es acilo, se puede seleccionar a partir de una gran diversidad de grupos posibles. Así, el grupo R<sup>a</sup> puede ser un grupo acilo carboxílico R<sup>c</sup>CO que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En particular, R<sup>c</sup> puede ser un grupo alifático, cicloalifático o aromático o puede ser uno de tales grupos orgánicos unido al grupo carbonilo a través de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo imino. Un tal grupo alifático, cicloalifático o aromático puede estar sustituido por ha  
15 lógeno (F, Cl, Br ó I), amino, nitro, alcoholo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, etc.  
20

Ejemplos particulares de R<sup>a</sup> incluyen alcanóilo, alquenoóilo y alquinoóilo de hasta 7 átomos de carbono, p.ej., acetilo, propionilo, butirilo, acrililo, crotonilo; derivados sustituidos, p.ej., derivados  
25

23-10-74.



- 6 NOV 1971

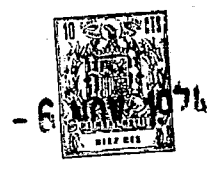
5 halogenados (F, Cl, Br, I) o derivados amino o amino  
sustituido de tales grupos, p.ej., cloroacetilo, diclo  
roacetilo ó  $\beta$ -aminopropionilo; alcoxicarbonilo de has-  
ta 7 átomos de carbono, p.ej., etoxicarbonilo, y t-buto  
xicarbonilo; alcoxicarbonilo sustituido, p.ej. 2,2,2-tri  
10 cloroetoxicarbonilo; alcoholtiocarbonilo de hasta 7 áto  
mos de carbono y derivados sustituidos de los mismos;  
aralcoholoxicarbonilo, p.ej., benzhidriloxicarbonilo y  
benciloxicarbonilo; aroilo  $C_7-C_{13}$ , p.ej., benzoílo y de  
15 rivados sustituidos, p.ej., derivados nitrados de tales  
grupos, p.ej. nitrobenzoílo; y carbamoílo o tiocarbamoílo  
sustituido o insustituido, esto es, compuestos en los  
cuales el grupo  $R^a$  tiene la fórmula  $(R^b)_2N.CO-$  o  
 $(R^b)_2N.CS-$  y  $R^b$  es el mismo o diferente y cada uno de  
ellos es un átomo de hidrógeno o un sustituyente tal  
20 como alcoholo de 1 a 7 átomos de carbono, p.ej. etilo  
o metilo y alcoholo sustituido, p.ej. halogenado, de 1  
a 7 átomos de carbono, p.ej. cloroetilo, ó  $R^u$ , donde  
 $R^u$  tiene el significado que se define más adelante.

20 El grupo R en las fórmulas generales arri  
ba indicadas puede seleccionarse a partir de la lista  
siguiente, la cual no tiene la intención de ser exhaus-  
tiva:

(i) Hidrógeno,

(ii)  $R^u$ , donde  $R^u$  es arilo (carbocíclico o

25  
23-10-74.



heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, cicloalcadienilo, o un grupo no aromático o mesoiónico. Ejemplos de este grupo incluyen fenilo; naftilo; fenilo o naftilo sustituidos por halógeno, p.ej. cloro o bromo; hidroxilo; alcohol inferior, p. ej. metilo; nitro; amino; alcoholamino inferior, p.ej. metilamino; dialcoholamino inferior, p.ej. dimetilamino; alcanóilo inferior, p.ej. acetilo; alcanoilamido inferior; alcoxi inferior, p. ej. metoxi o etoxi; o alcoholtio inferior, p.ej. metiltio; un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos 1 heteroátomo seleccionado de entre S, N y O, p. ej. tien-2-ilo, tien-3-ilo, furilo, piridilo, 3- ó 4- isoxazolilo; 3- ó 4-isoxazolilo sustituido, p.ej. 3-aril-5-metilisoxazol-4-ilo; siendo el grupo arilo, p.ej. fenilo o halofenilo; ciclohexilo; ciclopentilo; sidnona; y ciclohexadienilo.

(iii)  $R^u(CH_2)_mQ_n(CH_2)_p$  donde  $R^u$  tiene el significado arriba definido y  $m$  es 0 ó un número entero comprendido entre 1 y 4,  $n$  es 0 ó 1,  $p$  es un número entero comprendido entre 1 y 4, y  $Q$  es S, O ó NR donde R es hidrógeno o un grupo orgánico, p.ej. alcohol tal como metilo, o arilo tal como fenilo. Ejemplos de este grupo incluyen metilo, etilo o butilo sustituidos por los diversos grupos específicos  $R^u$  enumerados en (ii), p.ej. bencilo y los grupos bencilo sustituidos apropiados.



dos.

(iv)  $C_nH_{2n+1}$  donde  $n$  es un número entero comprendido entre 1 y 7. El grupo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o el grupo NR, donde R es hidrógeno o un grupo orgánico, p.ej. alcoholo tal como metilo, o arilo tal como fenilo; o puede estar sustituido por un grupo ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo o carboxicarbonilo (HOOC.CO.), o por un átomo de halógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen hexilo, heptilo, butiltiometoilo, cianometilo o trihalometilo.

(v)  $C_nH_{2n-1}$  donde  $n$  es un número entero comprendido entre 2 y 7. El grupo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o por el grupo NR, donde R es hidrógeno o un grupo orgánico, p. ej. alcoholo tal como metilo, o arilo tal como fenilo. Un ejemplo de un tal grupo es vinilo o propenilo.

(vi)  $C_nH_{2n-3}$  donde  $n$  es un número entero comprendido entre 2 y 7. Un ejemplo de un tal grupo es etinilo.

(vii) Grupos orgánicos diversos con enlaces de carbono que incluyen ciano, amido y alcoxicarbonilo inferior.

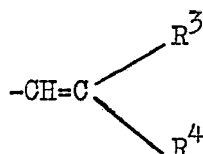
25  
23-10-74.

El sustituyente P de la posición 3 de los



compuestos de cefalosporina arriba indicados puede ser cualquier grupo orgánico, siendo el rasgo característico de la invención la naturaleza del sustituyente de la posición 7. Así, P puede ser un grupo orgánico saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, que contenga de 1 a 20 átomos de carbono. Grupos orgánicos saturados preferidos incluyen metilo y etilo; grupos orgánicos insaturados preferidos incluyen vinilo y grupos vinilo sustituidos de la fórmula

10



15

donde  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno de ellos hidrógeno o un grupo alifático sustituido o insustituido (p. ej. alcoholo, preferiblemente alcoholo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  tal como metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, etc.), cicloalifático  $\text{C}_5$ - $\text{C}_7$  (p. ej. ciclopentilo o ciclohexilo), aralifático  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{10}$  (p. ej. bencilo o feniletilo), aromático  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{12}$  (p. ej. fenilo nitrofenilo), nitrilo o alcoxicarbonilo inferior.

20

Quando C es un grupo metilo sustituido, se puede representar por la fórmula

25



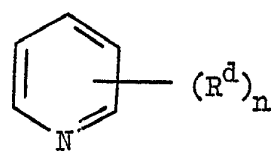
23-10-74.

donde Y es un átomo o grupo, p.ej. el resto de un nucleófilo o un derivado de un resto de un nucleófilo. Así pues, Y puede derivarse, por ejemplo, de la amplia gama de sustancias nucleofílicas caracterizadas por poseer un átomo nucleofílico de nitrógeno, carbono, azufre u oxígeno descritas ampliamente en patentes anteriores y en la bibliografía concerniente a la química de la cefalosporina. Ejemplos de tales nucleófilos incluyen:

10 NUCLEOFILOS DE NITROGENO

Los ejemplos de nucleófilos de nitrógeno incluyen aminas terciarias alifáticas, aromáticas, aralifáticas y cíclicas que incluyen trialcoholaminas, por ejemplo, trietilamina, bases de piridina tales como piridina y alcohol-piridinas; aminas heterocíclicas que tienen más de un heteroátomo, siendo al menos un heteroátomo nitrógeno, tales como pirimidinas, purinas, piridazinas, pirazinas, pirazoles, imidazoles, triazoles y tiazoles.

20 Una clase preferida de nucleófilos de nitrógeno son los compuestos de la fórmula:



25  
23-10-74.



en la cual  $n$  es 0 ó un número entero comprendido entre 1 y 5 y  $R^d$ , que cuando  $n$  es de 2 a 5, pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alifático, p. ej. alcohol inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, etc.; un grupo arilo, p.ej. fenilo; un grupo aralifático, p. ej. fenil-alcohol inferior tal como bencilo, feniletilo, etc.; o un grupo alcoximetilo, p. ej. metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, isopropoximetilo, etc.; o un grupo aciloximetilo, p. ej. alcanoiloximetilo tal como acetoximetilo; formilo; carbamoílo; aciloxi, p. ej. alcanoiloxi tal como acetoxi; carboxilo esterificado; alcoxi, p. ej. metoxi, etoxi; n-propoxi, isopropoxi, etc.; ariloxi, p. ej. fenoxi; aralcoxi, p. ej. benciloxi; alcoholitio; p. ej. metiltio, etiltio; ariltio; aralcoholitio; ciano, hidroxí; N-mono-alcohol inferior-carbamoílo, p. ej. N-metilcarbamoílo; N-etilcarbamoílo, etc.; N,N-di-alcohol inferior-carbamoílo, p. ej. N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, etc.; N-(hidroxí-alcohol inferior)carbamoílo, p. ej. N-(hidroxí-metil)carbamoílo, N-(hidroxíetil)carbamoílo, etc.; o carbamoil-alcohol inferior, p. ej. carbamoilmetilo, carbamoiletilo, etc.

Otra clase preferida de nucleófilos de nitrógeno son las azidas, p. ej. azidas de metal alcalino tal como azida de sodio.

25  
23-10-74.



Cuando el grupo Y es un derivado de un resto de un nucleófilo, puede ser un grupo amino o un grupo acilamido. Los compuestos en los que Y es amino se pueden derivar de la azida correspondiente por reducción, p. ej. por hidrogenación catalítica de la azida empleando un catalizador de un metal precioso tal como paladio o platino.

El grupo amino se puede acilar para formar un compuesto correspondiente de 3-acilaminometilo. La formación de tales compuestos puede efectuarse, por ejemplo, por cualquier método adecuado para acilar una aminocefalosporina, p. ej. la reacción del compuesto de 3-aminometilo con un cloruro de ácido, anhídrido de ácido o anhídrido mixto de ácido, o un ácido correspondiente al grupo acilo deseado y otro ácido.

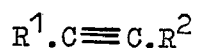
Los compuestos de 3-aminometilo se pueden hacer reaccionar también con un isocianato o isotiocianato sustituido para producir derivados de urea o tio-urea.

Otros compuestos en los cuales Y es un derivado de un resto de un nucleófilo se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de 3-azidometilo con un dipolarófilo. Clases preferidas de dipolarófilos incluyen dipolarófilos acetilénicos, etilénicos y ciano-dipolarófilos.

23-10-74.



Los dipolarófilos acetilénicos se pueden representar como teniendo la estructura



5 donde  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos o grupos.

En general, se prefiere que  $R^1$  y preferiblemente también  $R^2$  sean de naturaleza electronegativa. Ejemplos de tales grupos incluyen ciano,  $CO_2R^3$ ,  $COR^3$  (donde  $R^3$  es por ejemplo, alcoholo inferior, arilo o aralcoholo inferior), y trihalometilo, p. ej. trifluorometilo.

10 Sin embargo,  $R^1$  y preferiblemente también  $R^2$  podrían ser electropositivos, p. ej. alcoxi o alcoholamino.

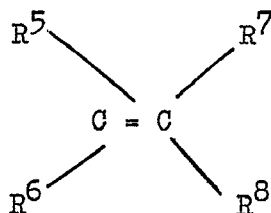
$R^1$  y  $R^2$  pueden formar juntos un sistema de anillo con el grupo acetilénico tal como, por ejemplo, en una arina ("aryne").

En los casos en que  $R^1$  y  $R^2$  son átomos o grupos separados que son idénticos, resultará un compuesto único como consecuencia de la reacción con la azido-cefalosporina; si son aquéllos diferentes, se obtendrá en general una mezcla de isómeros de posición.

25 Los dipolarófilos etilénicos se pueden re  
23-10-74.



presentar como teniendo la estructura



5

donde  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos o grupos. Aunque  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser todos ellos hidrógeno, el etileno por sí mismo, al igual que el acetileno, reacciona perezosamente con los grupos azido,  $R^5$  y  $R^7$  pueden formar juntos una estructura cíclica, p. ej. una estructura carbocíclica, con el grupo etenoide tal que el doble enlace esté sometido a tensión. Ejemplos de dipolarófilos etilénicos que contienen dobles enlaces sometidos a tensión incluyen norbornenos, transcicloalquenos y acenaftaleno.

10  
15

Otros dipolarófilos etilénicos que se pueden emplear incluyen compuestos de la fórmula  $R^5.R^6.C = CR^7.R^8$ , donde al menos uno de entre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es un grupo electronegativo.  $R^5$  y  $R^7$  pueden, por tanto, ser grupos electronegativos idénticos, siendo  $R^6$  y  $R^8$  otros grupos, según se desee. Así,  $R^6$  y  $R^8$  pueden formar juntos un sistema de anillo. Ejemplos de tales dipolarófilos incluyen benzoquinona y benzoquino-

20  
25

23-10-74.



nas sustituidas en el núcleo, y maleimida. Una vez más, la totalidad de  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser grupos electronegativos idénticos. Los grupos electronegativos que pueden emplearse incluyen los enumerados en la sección de dipolarófilos acetilénicos, y ejemplos de tales compuestos incluyen, por tanto, dicianoetileno y mono- y di-alcoxicarbonil-etilenos inferiores.

5 Uno o más de entre  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden, si se desea, ser electropositivos.

10 Compuestos del grupo ciano, especialmente aquéllos que están activados por grupos electronegativos, se pueden comportar como dipolarófilos de grupo ciano. Ejemplos de tales dipolarófilos incluyen cianuros de alcoxi-carbonilo inferior y cianógeno.

15 NUCLEOFILOS DE CARBONO

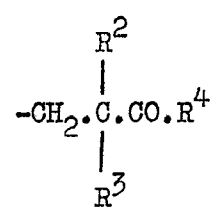
Ejemplos de "nucleófilos de carbono" incluyen cianuros inorgánicos, pirroles y pirroles sustituidos, p. ej. indoles, y compuestos que dan carbaniones estabilizados, por ejemplo, acetilenos y compuestos que tienen grupos de  $\beta$ -dicetona, por ejemplo ésteres acetoacéticos y malónicos y ciclohexano-1,3-dionas o enaminas, inaminas o enoles.

20 El nucleófilo de carbono puede, así pues, dar lugar a compuestos de cefalosporina que se carac-

25  
23-10-74.



5 terizan por poseer un sustituyente en la posición 3,  
 en los cuales un grupo carbonilo está enlazado al núcleo de la cefalosporina a través de dos átomos de carbono. Tales compuestos pueden, por tanto, poseer como sustituyente en la posición 3 un grupo de la fórmula



10 en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan a partir de hidrógeno, ciano, alcoholo inferior, p. ej. metilo o etilo; fenilo, fenilo sustituido, p. ej. halo-, alcoholo inferior-, alcoxi inferior-,  
 15 nitro-, amino- ó alcoholamino inferior-fenilo, alcoxicarbonilo inferior, mono- ó di-aril-alcoxicarbonilo inferior, alcoholcarbonilo inferior, aril-alcoholo inferior ó cicloalcoholo C<sub>5</sub> ó C<sub>6</sub>, y R<sup>4</sup> se selecciona de entre hidrógeno, alcoholo inferior, p. ej. metilo o  
 20 etilo, fenilo, fenilo sustituido p. ej. halo-, alcoholo inferior-, alcoxi inferior-, nitro-, amino- ó alcoholamino inferior-fenilo, aril-alcoholo inferior, ó cicloalcoholo C<sub>5</sub> ó C<sub>6</sub>.

NUCLEOFILOS DE AZUFRE

25 Ejemplos de "nucleófilos de azufre" inclu  
 23-10-74.



5      yen tiourea y tioureas sustituidas por grupos alifáticos, aromáticos, aralifáticos, alicíclicos y heterocíclicos; ditiocarbamatos; tioamidas aromáticas, alifáticas y cíclicas, por ejemplo tioacetamida y tiosemicarbazida; tiosulfatos; tioles; tiofenoles; tioácidos, p. ej. ácido tiobenzóico o ácido tiopicolínico; y ditióácidos.

10      Una clase preferida de "nucleófilo de azufre" incluye aquellos compuestos de la fórmula:  $R^1.S(O)_nH$ , en la que  $R^1$  es un grupo alifático p. ej. alcohol inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, etc.; un grupo alicíclico, p. ej. ciclohexilo, ciclopentilo, etc.; un grupo aromático p. ej. fenilo, naftilo, etc.; un grupo aralifático p. ej. bencilo; o un grupo heterocíclico, y  $n$  es 0, 1 ó 2. Una clase particularmente preferida de nucleófilos que están comprendidos dentro de la fórmula arriba indicada es la de aquéllos que tienen la fórmula general:  $R^6SH$ , en la que  $R^6$  es un grupo alifático p. ej. alcohol inferior, p. ej. metilo, etilo, n-propilo, etc.; aralifático, p. ej. fenil-alcohol inferior p. ej. bencilo, feniletilo, etc.; o fenil-alcohol inferior sustituido; alicíclico, p. ej. cicloalcohol p. ej. ciclopentilo o ciclohexilo; aromático p. ej. fenilo o fenilo sustituido ó un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contenga al menos uno de entre O, N y S, p. ej. tiadiazolilo, particularmente 5-metil-

15

20

25

23-10-74.



1,3,4-tiadiazol-2-ilo, diazolilo, triazolilo, tetrazo-  
lilo, tiazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo,  
bencimidazolilo, benzoxazolilo, triazol-piridilo, pu-  
rinilo, piridilo, pirimidilo, etc.

5

NUCLEOFILOS DE OXIGENO

Ejemplos de nucleófilos de oxígeno inclu-  
yen agua, alcoholes, por ejemplo alcanoles tales como  
metanol, etanol, propanol y butanol, y ácidos alcanoicos  
inferiores.

10

El término "nucleófilo de oxígeno" inclu-  
ye, por tanto, compuestos de la fórmula siguiente:



15

en la cual el grupo  $R^t$  puede ser un grupo alcoholo in-  
ferior (p. ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,  
n-butilo, isobutilo, etc.); alqueno inferior (p. ej.  
alilo); alquino inferior (p. ej. propinilo, etc.);  
cicloalcoholo inferior (p. ej. ciclopentilo, ciclohexi-  
lo etc.); cicloalcoholo inferior-alcoholo inferior (p.  
ej. ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo, etc.); arilo  
(p. ej. fenilo o naftilo); aril-alcoholo inferior (p.  
ej. bencilo); heterocíclico; heterocíclico-alcoholo in-  
ferior (p. ej. furfurilo) o cualquiera de estos grupos  
sustituído, por ejemplo, por uno o más de entre alcoxi

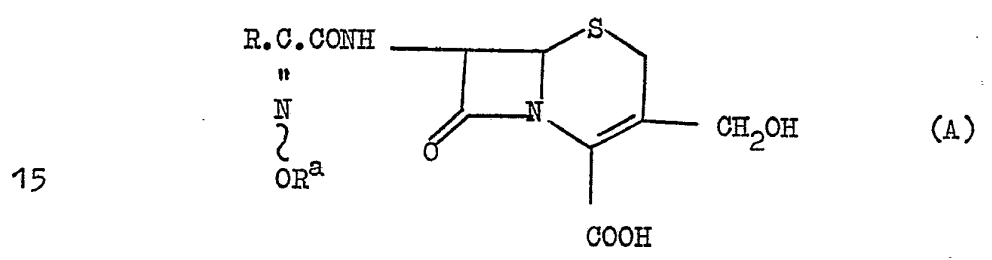
25

23-10-74.

7  
- 6 NOV 1974

inferior (metoxi, etoxi, etc.), alcoholtio inferior  
(metiltio, etiltio, etc.), halógeno (cloro, bromo, yodo o flúor), alcoholo inferior (metilo, etilo, etc.),  
nitro, hidroxí, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcohol-  
5 carbonilo inferior, alcoholisulfonilo inferior, alcoxi-  
sulfonilo inferior, amino, alcoholamino inferior o áci-  
lamino inferior.

En el caso en que el nucleófilo es agua,  
se obtendrán compuestos de 3-hidroximetil-cefalospori-  
10 na. Tales compuestos tienen la fórmula



donde R y R<sup>a</sup> tienen los significados arriba definidos.  
Los compuestos de la fórmula (A) y los derivados no  
tóxicos de los mismos poseen actividad antibacteriana  
y es de hacer notar que pueden ser metabolitos de com-  
20 puestos de fórmula general (IV) donde P es aciloxime-  
tilo. Los compuestos de la fórmula (A) se pueden aci-  
lar para formar derivados caracterizados por poseer el  
grupo 3-CH<sub>2</sub>.O.CO.R<sup>9</sup> ó 3-CH<sub>2</sub>.O.CO.ZR<sup>9</sup>, donde Z es O ó  
25 S, en el cual R<sup>9</sup> es metilo o un grupo orgánico que tie-

23-10-74.



ne una suma de pesos atómicos de al menos 16.

El grupo  $R^9CO-$  ó  $R^9Z.CO-$  se puede elegir de entre la amplia clase de tales grupos descrita en la bibliografía, y puede tener hasta 20 átomos de carbono.

5 El grupo  $R^9$  puede ser, por tanto, un grupo hidrocarbonado o un tal grupo que lleve uno o más átomos o grupos sustituyentes. El grupo  $R^9$  puede seleccionarse, así pues, de la lista siguiente, que no tiene la intención de ser exhaustiva:

10 (i)  $C_nH_{2n+1}$  donde  $n$  es un número entero comprendido entre 1 y 7, p. ej. de 2 a 4. El grupo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre o un grupo imino, o sustituido por ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxilo, carboxicarbonilo ( $HOOC.CO.$ ), halógeno  
15 p. ej. cloro, bromo o yodo, o amino. Ejemplos de tales grupos incluyen etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, p-butilo ó sec.butilo.

(ii)  $C_nH_{2n-1}$  donde  $n$  es un número entero comprendido  
20 entre 2 y 7. El grupo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo imino. Un ejemplo de un tal grupo es vinilo o propenilo.

(iii)  $R^V$ , donde  $R^V$  es arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido y cicloalcohilo  
25

23-10-74.



sustituído. Ejemplos de este grupo incluyen fenilo;  
fenilo sustituido p. ej. hidroxifenilo, clorofenilo,  
fluorofenilo, tolilo, nitrofenilo, aminofenilo, metoxi-  
fenilo o metiltiofenilo; tien-2- y -3-ilo; piridilo;  
5 ciclohexilo; ciclopentilo, sidnona; naftilo, naftilo  
sustituído p. ej. 2-etoxinaftilo.

(iv)  $R^V (CH_2)_m$  donde  $R^V$  tiene el significado definido  
arriba en (iii), y  $m$  es un número entero comprendido  
entre 1 y 4. Ejemplos de este grupo incluyen metilo,  
10 etilo o butilo sustituido por los diversos grupos  $R^V$   
específicos enumerados en (iii), p. ej. bencilo y los  
grupos bencilo sustituidos apropiados.

Los compuestos de la fórmula (A) se pueden  
acilar también para formar derivados caracterizados por  
poseer el grupo  $\beta$ - $CH_2.O.CO.NH(CH_2)_mR$ , donde R es hidró-  
15 geno o halógeno (Cl, Br, I ó F) y  $m$  es un número entero  
comprendido entre 1 y 4.

Una clase importante de compuestos de  
cefalosporina son aquéllos que poseen el grupo  $\beta$ - $CH_2Hal$ ,  
20 donde Hal es cloro, bromo o yodo. Tales compuestos pue-  
den tener valor fundamentalmente como compuestos inter-  
medios para uso en la preparación de compuestos de ce-  
falosporina activos.

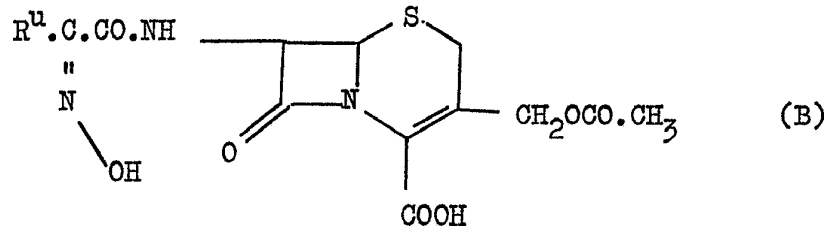
Los compuestos antibióticos importantes  
de acuerdo con la invención en virtud de sus propiedades  
25  
23-10-74.



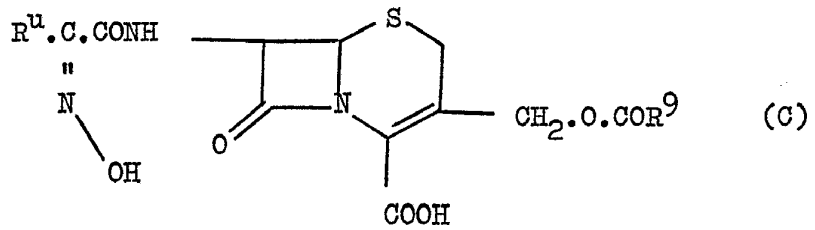
- 6 MAY 1974

antibióticas de amplio espectro acopladas a su estabilidad a las  $\beta$ -lactamasas producidas por una diversidad de organismos, son compuestos de las fórmulas generales

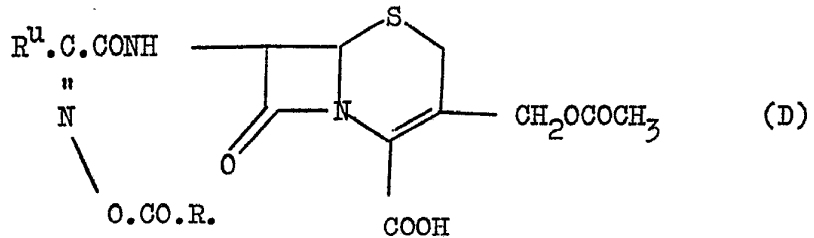
5



10



15



20

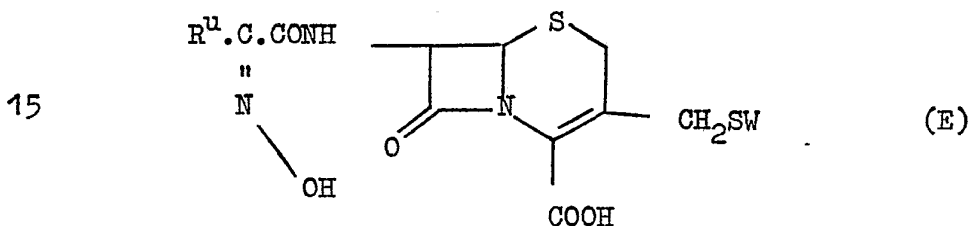
25 y derivados no tóxicos de las mismas. En las fórmulas

23-10-74.

10  
- 6 NOV 1974

(B), (C) y (D)  $R^u$  es fenilo, naftilo, tienilo; fenilo, naftilo o tienilo sustituido por halo, hidroxilo, alcoholo inferior, nitro, amino, alcoholamino inferior, di-alcoholamino inferior, alcanóilo inferior, alcanóil amino inferior, alcoxi inferior, alcoholtio inferior ó carbamoílo;  $R^9$  es alcoholo  $C_2-C_4$  ó alquenilo  $C_2-C_4$ ; y R es alcoholo  $C_1-C_4$ , cloroalcoholo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , fenilo, nitrofenilo ó cloroalcoholamino  $C_1-C_4$ .

Otros compuestos antibióticos importantes de acuerdo con la invención son los de la fórmula general



(donde  $R^u$  es como se ha definido arriba en (B), (C) y (D), y W es tiadiazolilo, preferiblemente 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiazotriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, triazol-piridilo, purinilo, piridilo o pirimidilo) y derivados no tóxicos de los mismos.

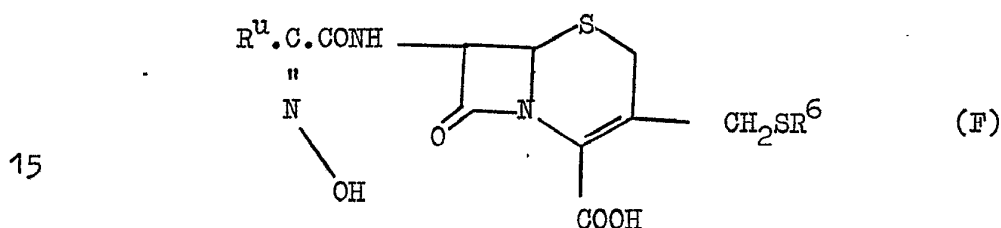
25  
23-10-74.



- 6 NOV 1974

Los compuestos de la fórmula (E) poseen un grado muy elevado de actividad contra una diversidad de organismos gram-positivos y gram-negativos acoplada con una gran estabilidad a las  $\beta$ -lactamasas producidas por una diversidad de organismos. Otra propiedad importante de estos compuestos es su estabilidad a las esterases de los mamíferos.

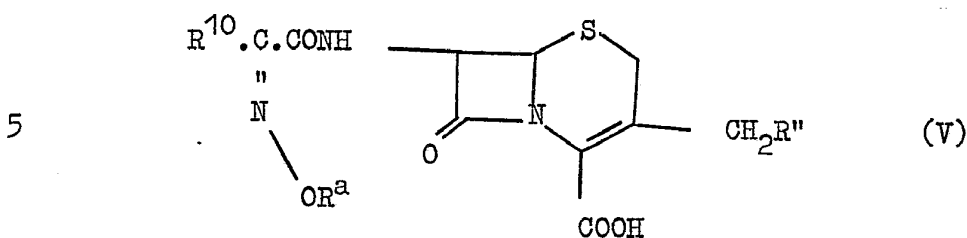
Otros compuestos antibióticos importantes de acuerdo con la invención son aquéllos que tienen la fórmula general



20 (donde  $R^u$  es como se ha definido arriba en (B), (C) y (D), y  $R^6$  es alcoholo  $C_1-C_4$ ) y derivados no tóxicos de los mismos. Estos compuestos son antibióticos de amplio espectro que poseen propiedades de absorción oral. Exhiben también estabilidad frente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por una diversidad de organismos.

25 Una clase particularmente preferida de compuestos antibióticos de cefalosporina de acuerdo con  
23-10-74.

la invención son los de la fórmula



10 (donde R<sup>10</sup> es fenilo tien-2-ilo, R<sup>a</sup> tiene el significa  
do arriba definido y es preferiblemente hidrógeno, y  
R'' es acetoxi, crotoniloxi, isobutiriloxi, metoxi ó  
5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio) y sales básicas de  
los mismos, p. ej. sales sódicas o potásicas. Compues-  
tos importantes comprendidos dentro de esta clase in-  
15 cluyen los compuestos siguientes en su forma isómera  
sin-:

ácido 3-acetoximetil-7 β-(2-hidroxi-imino-2-fenilace-  
tamido)cef-3-em-4-carboxílico;

20 ácido 3-acetoximetil-7 β-2-hidroxi-imino-2-(tien-2-  
-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico;

ácido 7β-2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido/3-  
-(5-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-car-  
boxílico; y

25 ácido 7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-(5-me-  
til-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-cef-3-em-4-carboxí-

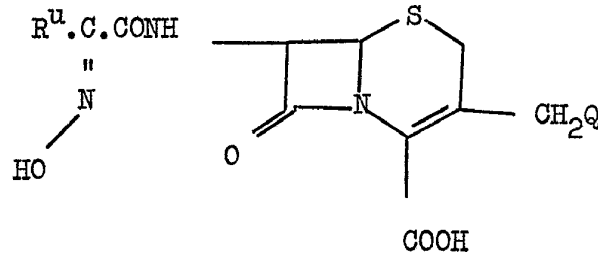
23-10-74.

lico, especialmente en forma de sus sales sódicas o potásicas.

5 Estos cuatro compuestos últimamente mencionados son antibióticos de amplio espectro, siendo activos contra una gran diversidad de organismos gram-positivos, (cepas penicilino-resistentes y sensibles a la penicilina de Staph. aureus) y gram-negativos, tal como se evidencia por ensayos in vitro e in vivo. Además, los compuestos son notablemente resistentes  
 10 a las  $\beta$ -lactamasas producidas por una diversidad de organismos gram-positivos y gram-negativos.

Otro grupo de compuestos antibióticos importantes de acuerdo con la invención son los de la fórmula general

15



25

(donde  $R^u$  es fenilo; naftilo; tienilo; fenilo, naftilo o tienilo sustituido por halo, hidroxilo, alcoholo inferior, nitro, amino, alcoholamino inferior, di-alcoholamino inferior, alcanóilo inferior, alcanoilamino infe-

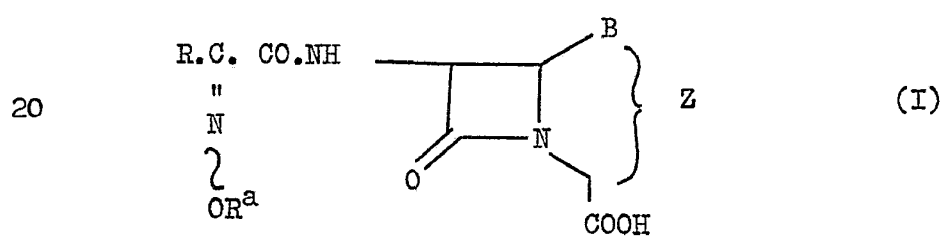
23-10-74.

- 6 NOV 1974

rior, alcoxi inferior, alcoholitio inferior ó carbamoilo;  
y Q es acetoxi o el grupo SW, donde W es tiadiazolilo,  
preferiblemente 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, diazoli-  
lo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiatricazolilo,  
5 oxazolilo, oxadiazolilo, benzimidazolilo, benzoxazoli-  
lo, triazol-piridilo, purinilo, piridilo o pirimidilo)  
y derivados no tóxicos de los mismos. Los compuestos de  
este tipo poseen una estabilidad particularmente alta a  
las β-lactamasas acoplada con una actividad particular-  
mente alta contra una diversidad de organismos gram-po-  
sitivos y gram-negativos.

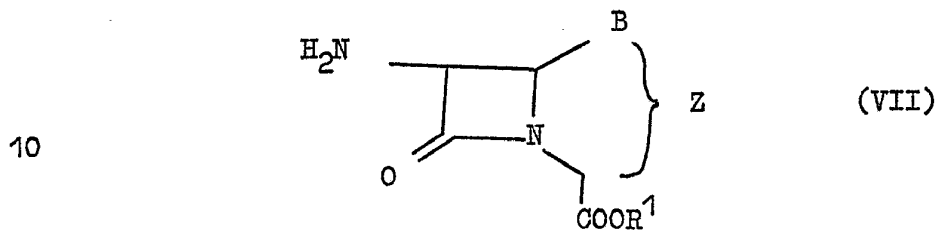
Preparación.

Los compuestos de acuerdo con la inven-  
ción se pueden preparar por cualquier método convenien-  
te. De acuerdo con una realización de la invención, se  
proporciona un procedimiento para la preparación de un  
compuesto de la fórmula



25 (donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico,  
23-10-74.

5  $R^a$  es hidrógeno o un grupo acilo, B es  $>S$  ó  $>S \rightarrow O$  y Z es un grupo en el que 1 ó 2 átomos de carbono enlazan el átomo de azufre del núcleo y el átomo de carbono que lleva el grupo carboxilo) y derivados de la misma, que comprende o bien (A) condensar un compuesto de la fórmula



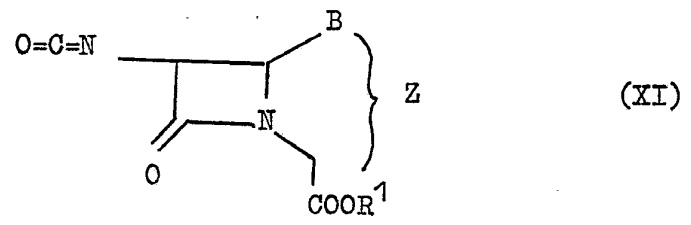
15 (donde B y Z tienen los significados arriba definidos y  $R^1$  es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo con un agente de acilación correspondiente al ácido



20 (donde R y  $R^a$  tienen los significados arriba definidos) o con un agente de acilación correspondiente a un ácido que es un precursor del ácido (VI) y convertir el grupo acilo precursor resultante en el grupo acilo deseado; o bien (B) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

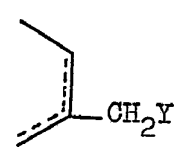
25

23-10-74.



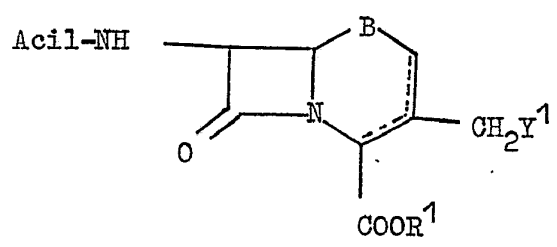
(donde B, Z y R<sup>1</sup> tienen el significado arriba definido excepto que R<sup>1</sup> no es hidrógeno) con un ácido de fórmula (VI) donde R<sup>a</sup> no es hidrógeno; ó (C), donde Z es el grupo

10



15 (donde Y es el resto de un nucleófilo o un derivado del resto de un nucleófilo, y la línea de trazos que une las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto puede ser un compuesto de cef-2-em ó un compuesto de cef-3-em), hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



25

23-10-74.

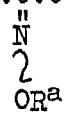


(donde Acil es el grupo R.C.CO — o un precursor del



mismo; B, R<sup>a</sup>, R<sup>1</sup> y la línea de trazos tienen los significados arriba definidos, e Y<sup>1</sup> es un resto reemplazable de un nucleófilo) con un nucleófilo, después de lo cual, si es necesario y si se desea en cada caso, se verifica cualquiera de las reacciones siguientes (D): (i) conversión de un precursor del grupo R.C.CO- deseado en

5



10

dicho tal grupo; (ii) conversión de un isómero Δ<sup>2</sup> en el isómero Δ<sup>3</sup> deseado; (iii) separación de cualesquiera grupos de bloqueo del carboxilo; (iv) reducción de un compuesto en el que Z es >S → O para formar el compuesto Z= >S deseado; (v) reducción de un compuesto en el que Y es azida para formar un compuesto de 3-aminometilo; (vi) reacción de un compuesto en el que Y es azida con un dipolarófilo para formar un compuesto que tiene un anillo de poliazol enlazado al grupo metileno de la posición 3; (vii) desacilación de un compuesto en el que Y es un grupo aciloxi para formar un compuesto de 3-hidroximetilo, y (viii) acilación de un compuesto en el que Y es hidroxil para formar un compuesto de 3-aciloximetilo.

15

20

25

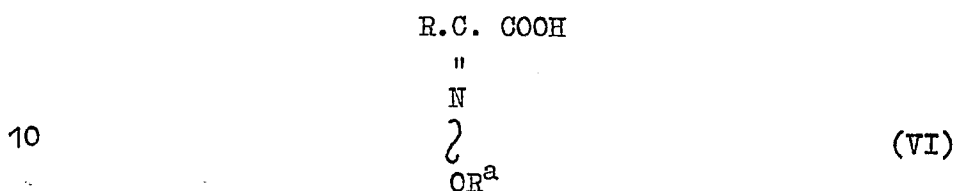
Las sales de los compuestos de acuerdo

23-10-74.

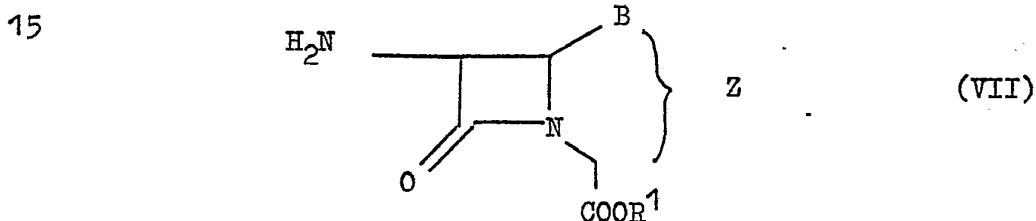


con la invención se pueden formar de cualquier manera conveniente. Por ejemplo, se pueden formar sales de base por reacción del ácido de penicilina o de cefalosporina con 2-etilhexanoato sódico o potásico.

5 En la práctica, es conveniente condensar un agente de acilación correspondiente al ácido



donde R y R<sup>a</sup> tienen los significados arriba definidos, con un amino-compuesto



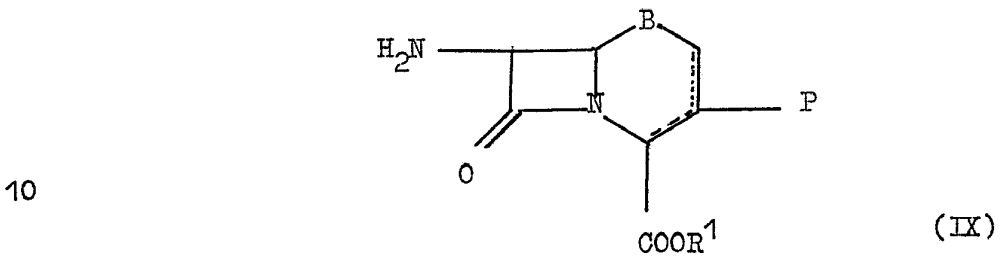
20 [donde Z y B tienen los significados arriba definidos y R<sup>1</sup> es hidrógeno o un grupo de bloqueo del carboxilo, p. ej. el resto de un alcohol formador de éster (alifático o aralifático), fenol, silanol, estannanol, o ácido], efectuándose la condensación, si se desea, en presencia de un agente de condensación, y yendo seguida,

25  
23-10-74.

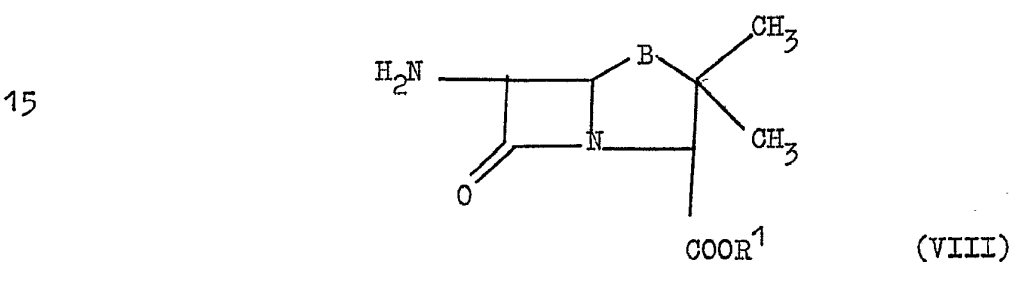


si es preciso, por la separación del grupo  $R^1$ .

En el caso de la preparación de compuestos de cefalosporina y penicilina, el amino-compuesto (VII) puede corresponder a los compuestos (II) y (III) arriba indicados, y puede tener las fórmulas



y



20 respectivamente, donde  $R^1$ , B y P tienen los significados arriba definidos. Puede utilizarse también un derivado de los amino-compuestos tal como una sal, p. ej. un tosilato.

25 Los compuestos en los cuales  $R^a$  es hidrógeno se pueden preparar indirectamente, y los compues-

23-10-74.



- 6 NOV 1974

tos en los cuales  $R^a$  no es hidrógeno se pueden preparar directamente empleando como agente de acilación un haluro de ácido, particularmente un cloruro o bromuro de ácido. En la preparación de un compuesto en el que  $R^a$  es hidrógeno por esta técnica, será necesaria una etapa adicional en la que se separe el grupo acilo  $R^a$  para producir el compuesto de hidroxí-imino. La acilación se puede efectuar a temperaturas comprendidas entre  $-50$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $-20$  y  $+20^{\circ}\text{C}$ , p. ej. aproximadamente a  $0^{\circ}\text{C}$ . El agente de acilación se puede preparar haciendo reaccionar el ácido (VI) en el que  $R^a$  no es hidrógeno con un agente de halogenación, p. ej. pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. La acilación se puede efectuar en medios acuosos o no acuosos, y medios adecuados incluyen una cetona acuosa tal como acetona acuosa, un éster p. ej. acetato de etilo, una amida p. ej. dimetilacetamida, o un nitrilo p. ej. acetonitrilo, o mezclas de los mismos.

La acilación con un haluro de ácido se puede efectuar en presencia de un agente de fijación de ácido, p. ej. una amina terciaria (p. ej. trietilamina o dimetilanilina), una base inorgánica (p. ej. carbonato cálcico o bicarbonato sódico), o un oxirano, que fije el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación. El oxirano es preferiblemente un óxido de

23-10-74.



- 0 10 1974

1,2-alcoholeno inferior, p. ej. óxido de etileno u óxi-  
do de propileno.

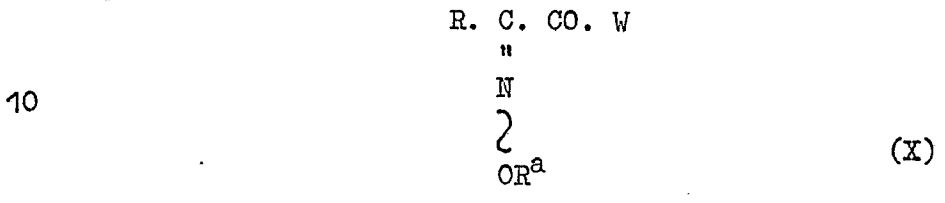
5 Cuando se utiliza la forma de ácido libre  
de un compuesto de la fórmula (VI) y, si se desea, tal  
que  $R^a = H$ , los agentes de condensación apropiados para  
uso en la preparación de los compuestos de acuerdo con  
la invención incluyen carbodiimidas, por ejemplo N, N'-  
-dietil-, dipropil- ó diisopropil-carbodiimida, N, N'-di-  
10 ciclohexil-carbodiimida, ó N-etil-N'- $\gamma$ -dimetilaminopro-  
pil-carbodiimida; un compuesto de carbonilo adecuado,  
por ejemplo carbonildiimidazol; o una sal de isoxazoli-  
nio, por ejemplo, 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazo-  
linio y perclorato de N-t-butil-5-metilisoxazolinio. La  
reacción de condensación se efectúa deseablemente en un  
15 medio de reacción anhidro, p. ej. cloruro de metileno,  
dimetilformamida o acetonitrilo, debido a que en estas  
condiciones se pueden regular con mayor precisión los  
parámetros de reacción tales como la temperatura.

20 Alternativamente, la acilación se puede  
efectuar con otros derivados formadores de amida del  
ácido libre, tales como, por ejemplo, un anhídrido o an-  
hídrido mixto simétrico, p. ej. con ácido piválico o  
formado con un haloformiato, p. ej. un alcohol-haloformi-  
miato inferior. Los anhídridos mixtos o simétricos se  
25 pueden generar in situ. Por ejemplo, puede generarse un

23-10-74.

10  
- 6 NOV 1974

5 anhidrido mixto utilizando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-  
-dihidroquinoleína. Se pueden formar también anhidridos  
mixtos con ácidos de fósforo (por ejemplo, ácidos fosfó-  
rico o fosforoso), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos  
alifáticos o aromáticos (por ejemplo, ácido p-toluensul-  
fónico). Otro agente de acilación conveniente es un és-  
ter activado, p. ej. un compuesto de la fórmula



15 donde W es, por ejemplo, un grupo azida, oxisuccinimi-  
da, oxibenztriazol, pentaclorofenoxi ó p-nitrofenoxi.

20 Es posible preparar compuestos de acuerdo  
con la invención en los cuales R<sup>a</sup> = H por condensación  
de un agente de acilación correspondiente al ácido (VI)  
en el que R<sup>a</sup> no es hidrógeno pero es un grupo que se  
puede separar fácilmente para producir el grupo =N~CE  
deseado con el amino-compuesto (VIII). A continuación  
se separa el grupo R<sup>a</sup>, si se desea junto con la separa-  
ción del grupo R<sup>1</sup>. Ilustrativos de tales grupos R<sup>a</sup> fá-  
cilmente separables son acetilo, que tenga, si se desea,  
al menos un grupo que atrae electrones en el átomo de  
25 carbono  $\alpha$ , p. ej. tricloroacetilo, dicloroacetilo, mono

23-10-74.

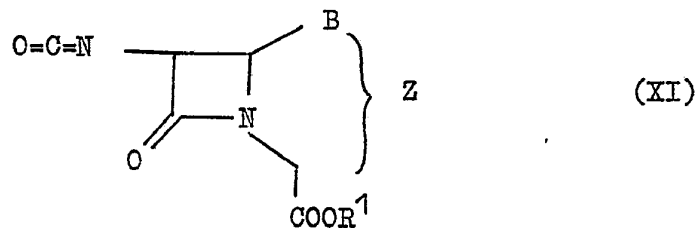


cloroacetilo, trifluoroacetilo, difluoroacetilo y mono  
fluoroacetilo; formilo; benzhidriloxicarbonilo, benci-  
loxicarbonilo, t-butoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxi-  
carbonilo. La separación de tales grupos se puede efec-  
5 tuar, por ejemplo, en condiciones moderadamente básicas.  
Así, por ejemplo, se puede separar un grupo acetilo me-  
diante tratamiento con álcali acuoso. Los grupos aceti-  
lo halogenados se pueden separar por medio de bicarbona-  
to acuoso y, adicionalmente, el cloroacetilo se puede  
10 separar utilizando un nucleófilo tal como una tiourea.  
Los grupos benzhidriloxicarbonilo y t-butoxicarbonilo  
se pueden separar utilizando ácido trifluoroacético con  
o sin anisol. El 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo se puede  
separar por medio de un agente reductor tal como zinc/áci-  
15 do acético o zinc-ácido fórmico. Se apreciará que aun-  
que la preparación de los compuestos que tienen grupos  
 $R^a$  fácilmente separables proporciona un camino conve-  
niente para la obtención de compuestos de hidroxí-imino,  
los compuestos con tales grupos  $R^a$  son también compues-  
20 tos de acuerdo con la invención, y pueden poseer propie-  
dades deseables por sí mismos.

Alternativamente, el compuesto de fórmula  
(I) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula

23-10-74.

- 61000074



5

10

donde B, Z y R<sup>1</sup> tienen los significados arriba definidos (excepto R<sup>1</sup> = H) por reacción con un ácido de fórmula (VI) (excepto cuando R<sup>a</sup> = H) y separando posteriormente los grupos R<sup>1</sup> y, si se desea, R<sup>a</sup> (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Holandesa Número 6.808.622 y Patente de Bélgica Núm. 760.494).

15

La reacción del compuesto de fórmula (VII) u (XI) puede tener lugar hacia el final de la secuencia preparativa, siendo las únicas reacciones adicionales reacciones de desprotección y purificaciones.

20

Los compuestos de fórmula I en los que R<sup>a</sup> = acilo, se pueden obtener a partir de los correspondientes compuestos de fórmula I en los que R<sup>a</sup> = H ó a partir de ésteres de los mismos (esto es, que tengan en la posición 4 un grupo COOR<sup>1</sup>, teniendo R<sup>1</sup> el significado arriba definido) por acilación. La acilación se puede efectuar de cualquier manera conveniente, p. ej. utilizando un haluro de ácido, un anhídrido simétrico o mixto, un ceteno, una azida de acilo o una carbodiimida (cuando el grupo carboxi de la posición 4 está pro

25

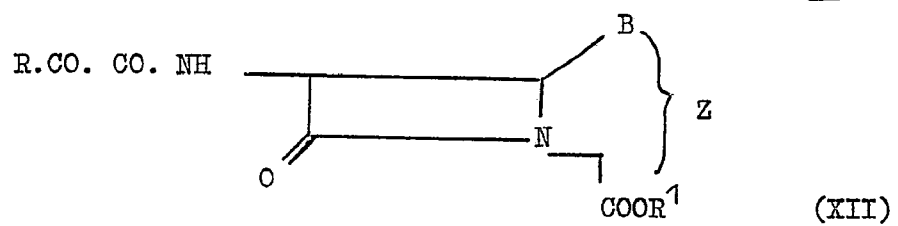
23-10-74.



tegido) correspondiente al ácido  $R^aOH$ . Alternativamente, la acilación se puede efectuar por medio de un haloformiato, por ejemplo un cloroformiato, tal como cloroformiato de etilo, con lo que se obtendrán carbonatos, o por medio de un isocianato  $R^bNCO$ , por ejemplo isocianato de 2-cloroetilo, con lo que se obtienen carbamatos en los que  $OR^a$  tiene la fórmula  $R^bNHCO.O-$ , donde  $R^b$  tiene el significado arriba definido. La acilación se puede catalizar, p. ej. por una base tal como trietilamina, dietilanilina, piridina, óxido de propileno, óxido de magnesio, carbonato sódico o carbonato cálcico. La acilación se puede efectuar en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados, p. ej. cloruro de metileno; éteres cíclicos, p. ej. dioxano o tetrahydrofurano; nitrilos, p. ej. acetonitrilo; hidrocarburos nitrados, p. ej. nitrometano; ésteres, p. ej. acetato de etilo; o el propio agente de acilación. La acilación se puede efectuar a una temperatura de  $-10^\circ$  a  $+100^\circ C$ , preferiblemente de  $0^\circ$  a  $50^\circ C$ , ventajosamente de  $0^\circ$  a  $30^\circ C$ . Una vez que se ha efectuado la acilación, se separa el grupo  $R^1$ , si es necesario.

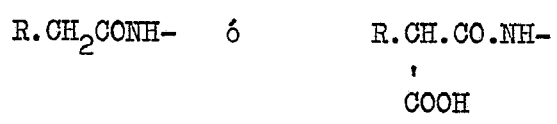
Si se desea, se puede preparar en primer lugar un compuesto de fórmula

23-10-74.



5 (donde R, R<sup>1</sup>, B y Z tienen los significados arriba de-  
 finidos) y efectuar luego la reacción del compuesto de  
 fórmula (XII) con RaO.NH<sub>2</sub> (teniendo R<sup>a</sup> el significado  
 arriba definido), seguido, si es preciso, por la sepa-  
 10 raración del grupo R<sup>1</sup>. El producto de reacción se puede  
 separar en isómero sin- y anti- antes o después de la  
 separación de R<sup>1</sup>.

Se pueden preparar compuestos de fórmula  
 (I) en los que R es un grupo de activación tal como  
 ciano o piridilo, por una técnica que implica nitro-  
 15 sación. Así, un compuesto que posee el grupo acilami-  
 do

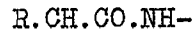


20 se puede nitrosar utilizando, por ejemplo, ácido nitro  
 so, el cual se puede preparar in situ por reacción de  
 un nitrito de metal alcalino con un ácido débil, p. ej.  
 ácido acético), cloruro de nitrosilo, o un agente orgá-  
 25 nico de nitrosación, p. ej. un nitrito de alcohol, ci-  
 23-10-74.



... 1074

cloalcohilo, arilo o aralcohilo. En el caso de la nitro-  
sación de un compuesto que contenga el grupo



5

se producirá una descarboxilación concomitante. Des-  
pués de la reacción de nitrosación, puede ser necesaria  
una separación de los isómeros sin- y anti-.

10

Si se desea, la sustitución de un grupo  
P por otro grupo P distinto y preferido, se puede lle-  
var a cabo después que haya tenido lugar la acilación  
del compuesto que lleva un grupo amino en la posición  
7. En particular, cuando P es el grupo



15

20

donde Y tiene el significado arriba definido, el grupo  
Y se puede introducir por métodos descritos en la bi-  
bliografía. Así, compuestos en los cuales Y es un áto-  
mo de halógeno, un grupo éter, o un grupo tioéter, se  
pueden preparar como se describe en las Patentes de  
Bélgica Núms. 719.711; 719.710; 734.532 y 734.533. Los  
compuestos en los que Y es el resto de un nucleófilo  
se pueden preparar también por la reacción de un com-  
puesto de 3-acetoximetil-cefalosporina con un nucleófi-  
lo, por ejemplo, piridina u otra amina terciaria, como

25

23-10-74.



- 6 MAY 1974

se describe en la Patente Británica Núm. 912.541; con un nucleófilo que enlaza azufre, que enlaza nitrógeno, o inorgánico, como se describe en la Patente Británica Núm. 1.012.943; un nucleófilo que enlaza azufre como  
5 se describe en las Patentes Británicas Núms. 1.059.562, 1.101.423 y 1.206.305; o un nucleófilo que enlaza nitrógeno, como se describe en las Patentes Británicas Núms. 1.030.630, 1.082.943 y 1.082.962.

10 Los compuestos en los que Y es un derivado de un resto de un nucleófilo tal como un grupo amino o acilamido derivado de un grupo azido y los compuestos en los que Y es azido y se hace reaccionar con un dipolarófilo, se pueden preparar como se describe en las Patentes Británicas Núms. 1.057.883 y 1.211.694. Los compuestos de la invención en los que Y es el resto de un  
15 nucleófilo, se pueden preparar también por la reacción de una  $\beta$ -halometil-cefalosporina con cualquiera de los nucleófilos descritos en las referencias anteriores, describiéndose un tal procedimiento en la Patente de Bélgica Núm. 719.711. Cuando Y es un grupo hidroxilo, el  
20 compuesto se puede preparar por los métodos descritos en la Patente Británica Número 1.121.308.

25 Los compuestos que tienen un grupo vinilo o vinilo sustituido como sustituyente en la posición 3, se pueden obtener por el método descrito en la Patente  
23-10-74.

de Bélgica Número 761.897.

5 Cuando Y es un halógeno (es decir, cloro, bromo o yodo), los compuestos de partida de cef-3-em se pueden preparar por halogenación de un 1 $\beta$ -óxido de éster de un ácido 7 $\beta$ -acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico, seguida por reducción del grupo 1 $\beta$ -óxido posteriormente en la secuencia como se describe en la Patente de Bélgica Núm. 755.256.

10 Los correspondientes compuestos de cef-2-em se pueden preparar por el método de la Solicitud de Patente Holandesa publicada Núm. 6.902.013 por reacción de un compuesto de cef-2-em-3-metilo con N-bromo-succinimida para dar el compuesto de cef-2-em-3-bromometilo.

15 Cuando Y es un átomo de hidrógeno, el compuesto se puede preparar por el método descrito en la Patente Británica Núm. 957.569 ó a partir de un compuesto de penicilina por el método descrito en la Memoria Descriptiva de Patente de los Estados Unidos Número 3.275.626 y en las Patentes de Bélgica Núms. 747.119 y 747.120.

20 Los compuestos de cefalosporina que poseen un grupo aciloximetilo como sustituyente en la posición 3, se pueden preparar por cualquier método conveniente, p. ej. se pueden preparar a partir de una cefalosporina que tenga un grupo 3-CH<sub>2</sub>Y, donde Y = OH ó  
25  
23-10-74.



el resto del ácido HY, que tiene un valor pKa no mayor de 4,0 y preferiblemente no mayor de 3,5 (determinado en agua a 25°C).

5 El grupo Y puede ser un átomo de cloro, bromo o yodo, un grupo formiloxi, o un grupo acetoxi que tenga al menos un sustituyente que atraiga electrones sobre el átomo de carbono  $\alpha$ , o un grupo benzoiloxi que lleve un sustituyente nuclear, siendo el sustituyente nuclear del tipo que atrae electrones como se ha descrito en la Patente Británica Núm. 1.241.657, y la reacción nucleofílica de desplazamiento para introducir el sustituyente deseado en la posición 3 se puede llevar a cabo como se ha descrito en la Patente Británica antes citada de los mismos inventores, Número 1.241.657.

10  
15 Alternativamente, en los casos en que Y es hidroxilo, la 3-aciloximetil-cefalosporina deseada se puede obtener por acilación como se ha descrito en la Patente Británica Núm. 1.141.293. En la Patente Británica Núm. 1.141.293, se describe un procedimiento para la preparación de una  $\Delta^3$ -cefalosporina que tiene un sustituyente aciloximetilo en la posición 3 a partir de un compuesto análogo correspondiente de hidroximetilo en la posición 3 que comprende aralcoilar el grupo carboxi de la posición 4, acilar el grupo hidroximetilo de la posición 3 del compuesto protegido y se-

20  
25  
23-10-74.



parar subsiguientemente el grupo aralcohilo.

5 La acilación se puede llevar a cabo por cualquier método conveniente utilizando, por ejemplo, un cloruro de ácido, un anhídrido de ácido o un anhídrido de ácido mixto como agente de acilación, preferiblemente en presencia de una base orgánica tal como piridina, y efectuando la reacción en solución en un disolvente anhidro inerte, por ejemplo en cloruro de metileno. Alternativamente, la acilación se puede llevar a cabo en solución acuosa de acetona/bicarbonato sódico. El agente de acilación preferido es el cloruro de ácido.

10 La reacción de acilación debería efectuarse lo más rápidamente posible, ya que en las condiciones de la acilación puede producirse un reagrupamiento para dar el derivado de tipo  $\Delta^2$ , particularmente cuando está siendo introducido un grupo aroiloxi en el grupo metileno exocíclico de la posición 3.

15 Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden emplear en forma de ésteres; los de la fórmula (XI) son ésteres. Se puede utilizar también el amino-ácido libre o una sal de adición de ácido del amino-ácido libre o éster del mismo. Las sales que se pueden utilizar incluyen sales por adición de ácido, p. ej. con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfó

20

25

23-10-74.



- 6 NOV 1974

rico, toluen-p-sulfónico y metanosulfónico.

5 El éster se puede formar con un alcohol, fenol, silanol o estannanol que tenga hasta 20 átomos de carbono, el cual se puede separar fácilmente en una etapa posterior de la reacción global.

10 Cualquier grupo formador de éster que sustituya el grupo carboxilo de la posición 4 de un compuesto de fórmula (VII), (XI) ó (XII), se forma preferiblemente con un alcohol (alifático o aralifático), fenol, silanol, estannanol o ácido que se pueda separar fácilmente en una etapa posterior de la reacción.

15 Así, ésteres adecuados incluyen compuestos que contienen como grupo éster un grupo seleccionado de la lista siguiente que no tiene la intención de ser una lista exhaustiva de los grupos éster posibles.  
(i)  $-COOCR^aR^bR^c$ , donde al menos uno de entre  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  es un donante de electrones, p. ej. p-metoxifenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 9-antrilo, metoxi, acetoxi, o fur-2-ilo. El resto de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  pueden ser hidrógeno o sustituyentes orgánicos. Grupos éster  
20 adecuados de este tipo incluyen p-metoxibenciloxicarbonilo y 2,4,6-trimetilbenciloxi-carbonilo.

25 (ii)  $-COOCR^aR^bR^c$ , donde al menos uno de entre  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  es un grupo que atrae electrones, p. ej. benzoílo, p-nitrofenilo, 4-piridilo, triclorometilo, tribromome-

23-10-74.

tilo, yodometilo, cianometilo, etoxicarbonilmetilo, arilsulfonilmetilo, 2-dimetilsulfonilmetilo, o-nitrofenilo o ciano. El resto de los grupos  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  pueden ser hidrógeno o grupos sustituyentes orgánicos.

5 Esteres adecuados de este tipo incluyen benzoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo.

(iii)  $-COOCR^aR^bR^c$ , donde al menos dos de entre  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$  son grupos hidrocarbonados tales como alcoholilo, p. ej. metilo o etilo, o arilo p. ej. fenilo, y el grupo restante  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^c$ , en su caso, es hidrógeno. Esteres adecuados de este tipo incluyen t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo y trifenilmetoxicarbonilo.

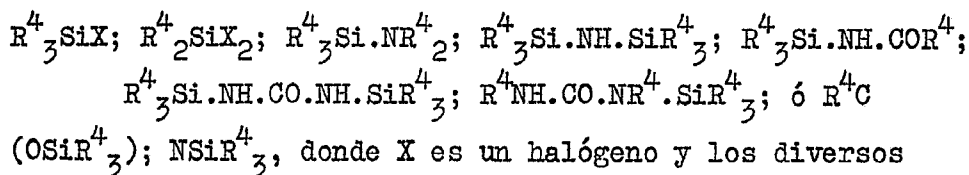
10

15

(iv)  $-COOR^d$ , donde  $R^d$  es adamantilo, 2-benciloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo o tetrahidropirran-2-ilo.

(v) Grupos sililoxicarbonilo, obtenidos por reacción de un grupo carboxilo o de un derivado de un silanol. El derivado de un silanol es convenientemente un halosilano o un silazano de la fórmula:

20



23-10-74.



grupos  $R^4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, p.ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo; arilo, p. ej. fenilo; o aralcohilo, p. ej. bencilo.

5 Derivados preferidos de silanoles son cloruros de sililo tales como por ejemplo trimetilclorosilano y dimetildiclorosilano.

10 El grupo carboxilo se puede regenerar a partir de un éster por cualquiera de los métodos usuales, por ejemplo, es generalmente aplicable la hidrólisis catalizada por ácidos y bases, así como la hidrólisis catalizada por enzimas; sin embargo, las mezclas acuosas pueden ser disolventes deficientes para estos compuestos y pueden ocasionar isomerizaciones, reagrupamientos, reacciones secundarias, y destrucción general, por lo que pueden ser deseables métodos especiales.

15 Cinco métodos adecuados de des-esterificación son:

(1) Reacciones con ácidos de Lewis.

20 Acidos de Lewis adecuados para reacción con los ésteres incluyen ácido trifluoroacético, ácido 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 se puede facilitar por adición de un nucleófi-

25  
23-10-74.



lo, tal como anisol.

(2) Reducción.

Sistemas adecuados para efectuar la reducción son zinc/ácido acético, zinc/ácido fórmico, zinc/alcohol inferior, zinc/piridina, carbón vegetal con paladio e hidrógeno, y sodio y amoníaco líquido.

(3) Ataque por nucleófilos.

Nucleófilos adecuados son los que contienen un átomo nucleofílico de oxígeno o azufre, por ejemplo alcoholes, mercaptanos y agua.

(4) Métodos de oxidación, por ejemplo, aquéllos que implican el empleo de peróxido de hidrógeno y ácido acético:

(5) Irradiación.

En los casos en que, al final de una secuencia preparativa dada, se obtienen compuestos en los que B es  $> S \rightarrow O$  y se desea un compuesto en el que B es  $> S$ , la conversión en un sulfuro se puede efectuar, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisulfonio o alcohiloxisulfonio, preparada in situ por reacción con, p. ej. cloruro de acetilo, en el caso de una sal de acetoxisulfonio, efectuándose la reducción, por ejemplo, por medio de ditionito sódico o por medio de ión yoduro como en una solución de yoduro potásico en un disolvente miscible con el

23-10-74.

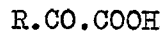


agua, p. ej. ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción se puede efectuar a una temperatura de -20º a +50ºC.

5 Alternativamente, la reducción del grupo 1-sulfinilo se puede efectuar por medio de tricloruro o tribromuro de fósforo en disolventes tales como cloruro de metileno, dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferiblemente a una temperatura de -20ºC a +50ºC.

10 En los casos en que el compuesto resultante es un cef-2-em-4-éster, el compuesto de cef-3-em deseado se puede obtener por tratamiento del primero con una base.

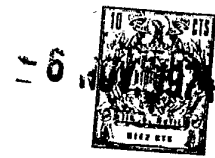
15 El ácido (VI) al cual corresponde el agente de acilación, se puede obtener por reacción del ácido glioxílico:



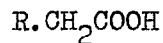
20 (donde R tiene el significado arriba definido) o un éster del mismo con R<sup>a</sup>O.NH<sub>2</sub> (teniendo R<sup>a</sup> el significado arriba definido).

El ácido o éster resultante se puede separar luego en sus isómeros sin- y anti- p. ej. por cristalización, cromatografía o destilación, seguido, en caso necesario, por hidrólisis del éster.

25 Alternativamente, el ácido (VI) en el que  
23-10-74.



$R^a = H$  se puede obtener por reacción de un éster del ácido



5 (donde R tiene el significado arriba definido) con un agente de nitrosación inorgánico u orgánico, p. ej. un nitrito de alcohol tal como nitrito de isopropilo, o cloruro de nitrosilo en presencia de un ácido o base. Se prefiere que se utilice un exceso del agente de nitrosación, p. ej. un exceso molar. Después de ello, el grupo éster se elimina, si es necesario.

10 Los isómeros sin y anti pueden ser distinguidos por técnicas adecuadas, por ejemplo, por su espectro ultravioleta, por cromatografía en capa delgada o sobre papel, o por su espectro de resonancia magnética nuclear. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I en solución en DMSO- $d_6$ , muestran el doblete para la amida NH en un grado inferior para los isómeros sin que para los isómeros anti. Estos factores pueden emplearse en reacciones de detección cualitativa.

20 Los compuestos antibacterianos de acuerdo con la invención pueden ser formulados para administración por cualquier modo conveniente, análogamente a otros antibióticos, y por lo tanto la invención incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica que

25  
23-10-74.

- 6  
10 NOV 1974

comprende un compuesto antibacteriano de fórmula I o un derivado no tóxico, por ejemplo, una de sus sales (como se ha definido anteriormente) adaptadas para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden presentarse para su empleo de un modo convencional, con ayuda de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico necesario.

Los compuestos antibacterianos de acuerdo con la invención pueden ser formulados para inyección, y pueden presentarse en ampollas de dosis unitarias, o en envases de dosis múltiples, con ayuda de un agente conservador. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo un vehículo estéril, agua exenta de pirógenos, antes de su uso.

Las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la absorción en la región gastrointestinal. Las tabletas y las cápsulas para administración oral pueden estar en formas de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, jarabe, acacia,

25  
23-10-74.

gelatina, sorbita, tragacanto, o polivinil-pirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbita, o glicina; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de pa-  
5 tata o agentes humectantes aceptables tales como el laurilsulfato de sodio. Las tabletas pueden ser recubiertas según métodos bien conocidos en la técnica. Las pre-  
paraciones líquidas para uso oral pueden estar en forma  
10 de suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o pueden presentarse como un producto seco, para reconstitución con agua u otro  
vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones  
líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales  
15 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 emulsificantes, por ejemplo lecitina, monooleato  
20 de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol, o alcohol etílico; agentes conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propi-  
25 lo o ácido sórbico. Los supositorios pueden contener

23-10-74.



materiales bases convencionales para supositorios, por ejemplo, manteca de cacao u otro glicérido.

5 La composición puede también prepararse en formas adecuadas para su absorción por las membranas de las mucosas de la nariz y garganta o los tejidos bronquiales, y puede tomar convenientemente la forma de un líquido o polvo pulverizadores o inhalantes, lociones, tinturas para la garganta, etc. Para la medicina de los ojos y los oídos, las preparaciones pueden presentarse en forma de cápsulas individuales, en forma líquida o semi-líquida, o pueden usarse como gotas etc. Las aplicaciones tópicas pueden formularse en bases hidrófobas o hidrófilas como ungüentos, cremas, lociones, tinturas, polvos etc.

15 Para usos en veterinaria, la composición puede ser formulada, por ejemplo, en forma de una preparación intramamaria ya sea de actividad prolongada o de liberación rápida de la base.

20 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en adelante, preferiblemente de 10-60% de la sustancia activa, dependiendo del método de administración. Cuando las composiciones comprenden unidades de dosis, cada unidad contiene preferiblemente 50-500 mg. de ingrediente activo. La dosificación empleada para el tratamiento de adultos humanos estará preferiblemente

25  
23-10-74.



comprendida entre 100 y 3000 mg., por ejemplo 1500 mg. por día dependiendo de la forma y frecuencia de administración.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como antibióticos, por ejemplo, otras cefalosporinas, penicilinas o tetraciclina.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

Acidos 2-hidroxiimino-acéticos y derivados.

Preparación 1

(a) 2-hidroxi-imino-4'-nitrofenilacetato de metilo  
(isómero anti)

15 A una solución de 4-nitrofenilacetato de metilo (15,0 g) en éter (250 ml) se añadió, en una porción a la temperatura ambiente, una solución de nitrito de isopropilo (15 g) en éter (100 ml). La mezcla se agitó enérgicamente y se trató gota a gota a la temperatura ambiente con una solución de metóxido de sodio  
20 (a partir de 2,14 g de sodio) en metanol (40 ml). Después de agitar durante la noche, la mezcla, que se había solidificado en gran parte, se diluyó con gasolina (p. eb. 40-60º, 200 ml), se filtró, y el sólido se lavó con acetato de etilo, a continuación con gasolina y  
25

23-10-74.



- 6 NOV 1974

se secó. Se disolvió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se evaporó. El sólido resultante se recristalizó en metanol para dar el éster (5,2 g, 30%),  
5 p.f. 202º,  $\nu$  máx. (CHBr<sub>3</sub>) 1728 (CO<sub>2</sub>Me), 1528 y 1350 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>),  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,55, 2,17 (dos dobletes, J 10 Hz; protones aromáticos), 6,2 (singulete, éster metílico).

10 (b) Acido 2-hidroxi-imino-4'-nitrofenilacético (isómero anti)

Se disolvió 2-hidroxi-imino-4'-nitrofenilacetato de metilo (isómero anti) (4,88 g) en hidróxido sódico N (50 ml) y la solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se acidificó  
15 luego la solución con ácido clorhídrico 2N y se extrajo tres veces con acetato de etilo; los extractos reunidos se secaron y se evaporaron para dar un sólido que se recristalizó en acetato de etilo-esencia de petróleo (p. eb. 60-80º) para dar el ácido (2,88 g; 63%), p.f.  
20 158-159º,  $\nu$  máx. (nujol) 1692 (CO<sub>2</sub>H), 1516 y 1340 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>)  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,25, 1,95 (2 dobletes, J 10 Hz; protones aromáticos).

#### Preparación 2

25 (a) 2-hidroxi-imino-(tien-2-il)acetato de metilo (isómero anti)

23-10-74.



Una solución de metóxido de sodio (a partir de 2,4 g de sodio en metanol, 33 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada enérgicamente de tien-2-ilacetato de metilo (15,6 g) y nitrito de isopropilo (19,2 g) en petróleo (p.eb. 40-60º) (100 ml). Pasadas 3 horas, el sólido pardo resultante se separó por filtración, se lavó con petróleo, se disolvió en agua y la solución se trató con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar un sólido que se recristalizó en acetato de etilo-petróleo para dar el hidroxi-iminoéster (10,2 g; 55%), p.f. 109 - 111º. Una segunda cristalización en acetato de etilo-gasolina ligera dio un material con p.f. 112-113º,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1722 cm<sup>-1</sup> (CO<sub>2</sub>Me),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 283,5 nm ( $\epsilon$  11.200),  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) -0,57 (singlete amplio; N-OH), 6,04 (singlete; CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

(b) Acido 2-hidroxi-imino-(tien-2-il)acético (isómero anti).

Se disolvió 2-hidroxi-imino-tien-2-ilacetato de metilo (isómero anti) (7,3 g) en hidróxido sódico 2N (48 ml) y se mantuvo a 20º durante 2 horas. La solución se acidificó luego con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el

23-10-74.



hidroxi-iminoácido (4,7 g), p.f. 126-127<sup>o</sup>,  $\lambda$  max.  
(etanol) 283 nm ( $\epsilon$  10.300),  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,14 (multi-  
plete; tienil C-3H y C-5H) y 2,80 (multiplete; tienil  
C-4H).

5 Preparación 3

(a) 2-hidroxi-imino-(4-clorofenil)acetato de metilo,  
sal sódica (isómero anti).

A una solución de 4-clorofenilacetato de  
metilo (48 g) y nitrito de isopropilo (58 ml) en petró-  
leo (p.eb. 60-80<sup>o</sup>; 250 ml) se añadió, gota a gota y con  
10 agitación a la temperatura ambiente, una solución de me-  
tóxido de sodio (a partir de 7,0 g de sodio) en metanol  
(100 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatu-  
ra ambiente durante la noche, se diluyó después con  
15 esencia de petróleo (200 ml) y se filtró. El sólido se  
lavó varias veces en petróleo (p.eb. 40-60<sup>o</sup>) y se secó  
bajo vacío para dar la sal del título (32,84 g; 51%),  
 $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,51 y 2,74 (dos dobletes, J 8,5 Hz; proto-  
nes aromáticos), 6,35 (singulete; éster metílico).

20 (b) Acido 2-hidroxi-imino-(4-clorofenil)acético (isóme-  
ro anti).

Una solución de sal sódica 2-hidroxi-imino-  
-(4-clorofenil)acetato de metilo (isómero anti) (28,7 g)  
en hidróxido sódico (50 ml) se dejó en reposo a la tem-  
peratura ambiente durante 30 minutos, y después de ello  
25  
23-10-74.



se acidificó (ácido clorhídrico 2N) y se extrajo con éter. Los extractos etéreos reunidos se secaron y se reunieron para dar un aceite que solidificó, y se trituró con petróleo (p.eb. 40-60°), dando el ácido del título (21,7 g; 84%), p.f. 151-152°,  $\nu$  máx. (Nujol) 3220 (OH), 2600 y 1692  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ),  $\tau$  (DMSO-d6) 2,50 (singulete; protones aromáticos).

#### Preparación 4

10 (a) 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacetato de metilo (isómero anti)

A una solución de naft-1'-ilacetato de metilo (5,0 g) y nitrito de isopropilo (4,9 g) en gasolina ligera (p.eb. 40-60°; 25 ml) se añadió, gota a gota y con agitación a la temperatura ambiente, una solución de metóxido sódico (a partir de 0,7 g de sodio) en metanol (12 ml). La solución en dos fases resultante se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente, se añadió luego agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase acuosa se cubrió con acetato de etilo, se acidificó (ácido clorhídrico 2N) y la fase orgánica se separó y se reunió con 2 extractos más en acetato de etilo de la fase acuosa. La solución en acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se evaporó para dar un sólido que se trituró con éter para dar el éster del título (0,243 g; 4,2%), p.f.

23-10-74.

- 6 NOV 1974



180-183°C,  $\lambda_{\text{máx.}}$  279 nm ( $\epsilon$  6080),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>)  
3530 (OH), 1730 cm<sup>-1</sup> (éster),  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) 3,9-2,8 (multi-  
plete; protones aromáticos), 6,19 (singlete; CH<sub>3</sub>).

(b) Acido 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacético (isómero anti).

5

Una solución de 2-hidroxi-imonaft-1'-ilace-  
tato de metilo (4,5 g) en hidróxido sódico 2N (23 ml)  
se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 4  
días, y luego se dejó en reposo a 0° durante 2 días.  
Se filtró después y se acidificó a pH 1,0. El sólido  
precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para  
dar el ácido del título (3,68 g, 87%), p.f. 159°,  
 $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 280 nm ( $\epsilon$  6200).

10

Preparación 5

15

Acido hidroxi-iminocianoacético (isómero anti).

A una solución de hidróxido sódico (8 g)  
en agua (50 ml) se añadió hidroxi-iminocianoacetato de  
etilo (14,2 g) en porciones, con agitación. La solu-  
ción se calentó moderadamente y adquirió una colora-  
ción amarilla. Después de 10 minutos, la solución se  
acidificó y se extrajo con éter. Los extractos se se-  
caron y se evaporaron para dar un aceite viscoso. Se  
evaporó benceno (50 ml) del residuo, el cual solidifi-  
có al dejarlo en reposo (4,0 g; 35%) p.f. 98-100°,

20

25

$\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 231,5 nm ( $\epsilon$  7750).

23-10-74.



Preparación 6

Acido 2-hidroxi-imino(tien-2-il)acético (isómero sin)

Una solución enfriada de clorhidrato de hidroxilamina (0,884 g) y bicarbonato sódico (1,08 g) en agua (20 ml) se añadió a una solución enfriada (0<sup>o</sup>) de ácido tien-2-il-glioxílico (2,0 g) y bicarbonato sódico (1,08 g) en agua (20 ml). Después de 2 días a 20<sup>o</sup> se extrajo la solución con éter, se enfrió y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El sólido blanco resultante se separó por filtración (0,564 g) y el filtrado se extrajo luego completamente con éter. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo sólido se trituró con benceno para dar la oxima (isómero sin) (1,05 g; 51%), p.f. 132<sup>o</sup>,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 284 nm ( $\epsilon$  9500);  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 2590 y 1706 (CO<sub>2</sub>H) y 1655 cm<sup>-1</sup> (C=N),  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>), -2,5 a -0,5 (multiplete amplio; N-OH y COOH), 2,36 (multiplete, tienilo C-5 H) y 2,82 (multiplete; tienilo C-3 H y C-4 H).

20 Preparación 7

Acido 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacético (isómeros sin y anti)

A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,62 g) en metanol (40 ml) se añadió fenolftaleína y luego solución metanólica de metóxido sódico

23-10-74.



(aprox. 5% peso/vol) hasta que se alcanzó un punto final de color rojo clavel. Se añadió un cristal de clorhidrato de hidroxilamina para eliminar el color rojo clavel, y se filtró la solución para separar el cloruro sódico. Se añadió ácido naft-1'-ilglicólico (10,0 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se evaporó luego a sequedad, se añadió agua 450 ml), y se ajustó el pH a 1 con ácido clorhídrico 2N. La suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavaron los extractos reunidos con agua, se secaron y se evaporaron para dar un sólido de color amarillo claro que se recristalizó en benceno-petróleo (p. eb. 60-80°) para dar ácido 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacético (isómero anti) (2,7 g; 25%), p.f. 159°,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 279 nm ( $\epsilon$  5940)  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3245 (OH), 1701, 1712  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ )  $\tau$  (DMSO-d6) -3,0 a -2,2 (señal amplia; CH) 1,8-2,7 (multiplete; protones aromáticos).

Las aguas madres de la recristalización se evaporaron a sequedad, se trató el sólido (2,2 g) con un ligero exceso de diazometano etéreo y se eliminó la coloración amarilla por adición de el ácido 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacético crudo. La solución etérea se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó para dar una mezcla de 2-hidroxi iminonaft-1'-ilacetato de metilo sin y anti (2,3 g).

23-10-74.

Se disolvió la mezcla (2,0 g) en acetato de etilo y se aplicó a ocho placas de cromatografía de gel de sílice Merck (20 cm x 20 cm). Las placas se revelaron con éter; petróleo (p.eb. 40-60º) (1:2) y el componente principal, que tenía el valor  $R_f$  más alto, se eluyó con acetato de etilo, dando 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacetato de metilo (isómero sin) (0,75 g; 34%) p. f. 110-111º,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 293,5 nm ( $\epsilon$  8150),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3550 (OH) y 1737 cm<sup>-1</sup> (éster), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 1,9-2,85 (multiplete; protones aromáticos), 6,16 (singulete; CH<sub>3</sub>). Una solución del éster (1,10 g) en hidróxido sódico N (15 ml) se dejó en reposo durante 1 hora, se lavó luego con éter, se acidificó (ácido clorhídrico 2N) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron, y se evaporaron para dar un sólido que se trituroó con esencia de petróleo (p.eb. 40-60º), se filtró y se secó, dando el ácido del título (isómero sin) (0,89 g, 86%), p.f. 111-112º,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 292 nm ( $\epsilon$  7400),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 2630 (OH), 1678 (CO<sub>2</sub>H).

Preparación 8

Acido 2-hidroxi-imino-(2-clorofenil)acético (isómero anti)

Una solución de ácido 2-clorofenilglicoxílico (1,845 g) y clorhidrato de hidroxilamina (0,765 g)

23-10-74.



5 en agua (20 ml) se ajustó a pH 4 con solución de carbonato  
sódico 2N y se mantuvo en dicho valor durante 3 ho-  
ras mediante adiciones sucesivas de solución de carbona  
to sódico. Se añadió acetato de etilo (30 ml) y se aci-  
dificó la mezcla a pH 1,5 con ácido clorhídrico, extra-  
yéndose el producto bruto (1,78 g) en acetato de etilo.  
La cristalización de una parte (1,57 g) del producto bru  
to a partir de nitrometano (3 ml) dio ácido-2-hidroxi-  
-imino-(2-clorofenil)acético (isómero anti) (0,777 g),  
10 p.f. 144,6°.

Preparación 9

Acido 2-dicloroacetoxi-iminofenilacético (isómero sin)

15 A una mezcla de cloruro de metileno (45  
ml) y cloruro de dicloroacetilo (10 ml) se añadió, por  
porciones y con agitación, ácido 2-hidroxi-iminofenilacé  
tico (isómero sin) (5 g) en porciones durante aproxima-  
damente 15 minutos. La mezcla de reacción se solidificó,  
y se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente una  
vez que se hubo completado la adición. Se diluyó la mez  
20 cla de reacción con petróleo (p. eb. 40-60°), se filtró,  
y se lavó varias veces el sólido con esencia de petró-  
leo para eliminar el cloruro de ácido residual. Se secó  
el sólido bajo vacío, dando ácido 2-dicloroacetoxi-imini-  
nofenilacético (isómero sin) (8,0 g; 96%), p.f. 115°, )  
25 máx. (CHBr<sub>3</sub>) 3470 y 1750 (-CO<sub>2</sub>H), 1765 cm<sup>-1</sup> (éster),  
23-10-74.



los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,0-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 3,85 (singulete;  $-\text{CHCl}_2$ ).

Preparación 10

Acido 2-dicloroacetoxi-imino-(tien-2-il)acético (isómero sin-)

5

Se añadió ácido 2-hidroxi-imino-(tien-2-il) acético (isómero sin-) (38 g), por porciones, a una solución agitada de cloruro de dicloroacetilo (70 ml) en cloruro de metileno seco (350 ml) a 20°. Se continuó la agitación, y al cabo de aproximadamente 20 minutos se formaron cristales fibrosos blancos. La suspensión se agitó durante 10 minutos más, y se filtró después. Se lavó el sólido con cloruro de metileno y petróleo para dar el ácido del título (38,5 g, 61%),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 262,5 ( $\epsilon$  9520) y 291 nm ( $\epsilon$  8580).

10

15

Preparación 11

Acido 2-dicloroacetoxi-imino-(4-clorofenil)acético (isómero sin)

A una solución de cloruro de dicloroacetilo (1,8 ml) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió ácido 2-hidroxi-imino-(4-clorofenil)acético (isómero anti) (1,5 g) y la suspensión se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Durante este tiempo, se disolvió la mayor parte del material. Se separó el sólido, se lavó con petróleo (p.eb. 40-60°) y los lavados

25

23-10-74.



y el filtrado se reunieron, se mantuvieron a 50 durante una noche y se recogió y secó el sólido resultante para dar el ácido del título (2,0 g; 85%), p.f. 80°,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 258 nm ( $\epsilon$  12280),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1774 (éster), 1750 y 1722  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ).

5

Preparación 12

(a) Acido 2-acetoxi-iminocianoacético (isómero anti)

Se añadió a cloruro de acetilo (5 ml) ácido hidroxí-iminocianoacético (0,95 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se diluyó con éter (5 ml) y se dejó en reposo durante la noche. La solución se filtró y se evaporó a sequedad, evaporándose el benceno del residuo, que solidificó. El sólido se lavó con petróleo (p. eb. 40-60°) y se utilizó directamente en la etapa siguiente.

10

15

(b) Cloruro de 2-acetoxi-iminocianoacetilo (isómero anti).

A una suspensión de ácido 2-acetoxi-iminocianoacético preparada como se ha descrito arriba en cloruro de metileno (15 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (1,7 g) por porciones, con agitación enérgica. Sobrevino un desprendimiento moderadamente intenso de cloruro de hidrógeno. Al cabo de 45 minutos, se separó el disolvente a presión reducida, y se evaporaron del residuo dos porciones de 50 ml de benceno, tomándose

20

25

23-10-74.

el residuo en acetato de etilo (15 ml) y utilizándose directamente en el Ejemplo 42 a (ii).

Preparación 13

Cloruro de 2-dicloroacetoxi-iminonaft-1'-ilacetilo  
(isómero sin).

5

A una solución de ácido 2-hidroxi-imino-naft-1'-ilacético (isómero sin) (0,375 g) en acetato de etilo (10 ml) a 0º se añadió cloruro de dicloroacetilo (0,2 ml) y se agitó la solución durante 30 minutos a 10 0º. Después de la adición de pentacloruro de fósforo (0,36 g), se agitó la mezcla durante 90 minutos a 0º. Se evaporó el disolvente a una temperatura baja (aprox. 5º) y se evaporó el tolueno a partir del residuo, a 15 aprox. 5º. El aceite restante se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se utilizó sin purificación adicional.

Preparación 14

Cloruro de 2-dicloroacetoxi-iminofenilacetilo (isómero  
sin)

20

A una suspensión de ácido 2-dicloroacetoxi-iminofenilacético (isómero sin) (0,276 g) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió pentacloruro de fósforo (0,208 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente, durante cuyo tiempo tuvo lugar 25 una disolución. Después de la separación del disolvente

23-10-74.

10  
- 6 NOV 1974

bajo presión reducida, se evaporó el benceno del residuo, y el aceite resultante se liberó de disolvente bajo vacío, dando cloruro de 2-dicloroacetoxi-iminofenilacetilo (isómero sin) (0,29 g, 100%),  $\nu_{\text{máx.}}$  (película líquida)  $1770 \text{ cm}^{-1}$  (COCl y CO<sub>2</sub>R).

5 Preparación 15

Cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-(tien-2-il)acetilo  
(isómero sin)

10 Se añadió una solución 0,3M de pentacloruro de fósforo en cloruro de metileno (179 ml), gota a gota durante 15 minutos, a una suspensión agitada y en friada (0°) de ácido sin-2-hidroxi-iminotien-2-ilacético (16,7 g) en cloruro de metileno seco (340 ml). Transcurridos 5 minutos se concentró la solución bajo presión reducida y a temperatura baja. El aceite residual de color rojo se destiló azeotrópicamente con benceno, se disolvió en acetato de etilo y se utilizó sin purificación adicional.

15

Preparación 16

20 Cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-(tien-2-il)acetilo  
(isómero anti-)

25 Se añadió ácido 2-hidroxi-imino-(tien-2-il)acético (isómero anti-) (0,43 g), lentamente, a cloruro de dicloroacetilo en agitación (2 ml). La suspensión se diluyó con petróleo (15 ml), y después de  
23-10-74.



1974

agitar durante 10 minutos, el sólido blanco se lavó repetidas veces con petróleo por decantación. Se añadió cloruro de metileno (20 ml) a la suspensión del ácido 2-dicloroacetoxi-imino-(tíen-2-il)acético resultante en petróleo (20 ml), y se añadió lentamente pentacloruro de fósforo (0,54 g). La mezcla se agitó durante 90 minutos, y luego se concentró repetidas veces bajo vacío con adiciones de benceno para dar el cloruro de ácido del título en forma de un aceite pardo que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 1

(a) 7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti).

A una solución de 7 $\beta$ -amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (2,70 g) y dicitclohexilcarbodiimida (2,26 g) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió, gota a gota y con agitación, a la temperatura ambiente una solución de ácido 2-hidroxi-iminofenilacético (isómero anti) (Ahmad y Spencer, Can. J. Chem., 1961, 39, 1340) (1,50 g) en dimetilformamida (20 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. Se separó por filtración la dicitclohexilurea precipitada, y se separaron los disolventes del filtrado por evaporación bajo presión reducida a una temperatura por debajo de 40 $^{\circ}$ . El residuo se disolvió en acetato de

23-10-74.

6 NOV 1974

etilo (25 ml) y se enfrió a 5º; se filtró luego y el filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, con agua y con hidrógenocarbonato sódico acuoso saturado. Posteriormente, se secó y se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,4 g) en forma de una espuma de color pardo,  $\nu$  máx. (CHBr<sub>3</sub>) 3565 (OH), 3410 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), 1720 (éster), 1690 y 1518 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 2,2-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 7,9 (singulete; C-3 metilo), 8,45 (singulete, éster t-butílico).

(b) Acido 7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido]-3-metilcef-3-em-4-carboxílico (isómero anti)

A 7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido]-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti) (2,0 g) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla resultante se agitó para producir una solución homogénea, y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 7 minutos. Se separó el ácido trifluoroacético bajo presión reducida a una temperatura inferior a 40º, y se evaporó el benceno (40 ml) del residuo con objeto de separar el ácido trifluoroacético residual. El residuo se tomó en acetato de etilo, y se extrajo tres veces con bicarbonato sódico acuoso. Los extractos reunidos se acidificaron, y se extraje-

23-10-74.



ron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se  
 secaron y se evaporaron a un volumen de aproximadamen-  
 te 5 ml, y este concentrado se añadió gota a gota a  
 esencia de petróleo (p. eb. 40-60°C, 300 ml) con agita-  
 5 ción enérgica. El sólido precipitado se separó por fil-  
 tración y se secó, dando ácido 7β-2-hidroxi-imino-2-  
-fenilacetamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico (isómero  
anti) en forma de un sólido amarillo (0,8 g; 46%),  
 $[\alpha]_D^{20} + 81^\circ$  (c 0,7, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6)  
 10 245 nm ( $\epsilon$  12100),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3405 (OH), 3340 (NH),  
 1770, ( $\beta$ -lactama), 1720 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1680 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),  
 los valores  $\tau$  (DMSO-d6) incluyen 1,11 (doblete, J 9 Hz;  
 NH), 2,53 (singulete amplio; protones aromáticos), 7,92  
 (singulete; C-3 metilo).

15 Ejemplo 2

(a) 3-Acetoxtimetil-7β-2-hidroxi-imino-2-fenilacetami-  
do-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero an-  
ti).

Se llevaron a cabo dos reacciones simul-  
 20 táneamente como sigue: a una solución de 3-acetoxtimetil-  
 -7β-aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (4,75 g) y  
 dicitclohexilcarbodiimida (4,06 g) en cloruro de metile-  
 no (50 ml) se añadió, gota a gota y con agitación a la  
 temperatura ambiente, una solución de ácido 2-hidroxi-  
 25 iminofenilacético (isómero anti; 2,85 g) en dioxano

23-10-74.

TI 10 118  
- 6 NOV 74  
RUC 118

(20 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 4 horas.

Se filtraron luego ambas reacciones para separar dicitclohexilurea, y los filtrados procedentes de los dos experimentos se reunieron, se separaron los disolventes bajo presión reducida y se tomó el residuo en acetato de etilo (50 ml), se enfrió a 5<sup>o</sup>, se filtró, y se lavó sucesivamente el filtrado con ácido clorhídrico 2N, con agua, y con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución se secó, y se evaporó para dar una espuma amarilla (9,0 g). Una parte de este producto (6,0 g) se sometió a cromatografía sobre 7 placas cromatográficas de gel de sílice de 20 cm x 40 cm, eluyendo con benceno: éter (2:1). La principal banda activa en ultravioleta se separó dando 3 g de un aceite que se trató nuevamente por cromatografía sobre 5 placas cromatográficas de gel de sílice de 20 cm x 20 cm, eluyendo con benceno:éter (2:1). La separación del principal componente activo en ultravioleta dio el éster del título (1,5 g),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3560 (OH), 3410 (NH), 1785 ( $\beta$ -lactama), 1730 (acetato), 1722 (éster t-butílico), 1690 y 1510 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 2,32 (doblete J 9 Hz; NH), 2,56 (singulete; protones aromáticos), 7,93 (singulete; CH<sub>3</sub>CO), 8,46 (singulete; éster t-butílico).

23-10-74.

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ (2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti).

A 3-acetoximetil-7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido]-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti) (1,5 g) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y la mezcla se agitó brevemente para conseguir la disolución. Después de 10 minutos a la temperatura ambiente, la mezcla se evaporó, se evaporó benceno (50 ml) del residuo, y se tomó el residuo en acetato de etilo, extrayéndolo tres veces con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos acuosos reunidos se acidificaron y se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Este extracto se secó y se concentró a aproximadamente 5 ml, y el concentrado se añadió gota a gota, con agitación, a esencia de petróleo (p. eb. 40-60 $^{\circ}$ , 250 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó bajo vacío. El rendimiento del ácido del título fue de 750 mg (55%),  $[\alpha]_D^{25} + 47^{\circ}$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 247 nm ( $\epsilon$  15800),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3330 (OH), 1730 ( $\beta$ -lactama), 1740 y 1230 (acetato), 1728 (CO<sub>2</sub>H), 1680 y 1520 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,99 (doblete, J 9 Hz; NH), 2,51 (singulete amplio; protones aromáticos), 7,91 (singulete; OCOCH).

Ejemplo 3

25 (a) 7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido]-3-metiltio

23-10-74.



metilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero anti)

A una solución de 7β-amino-3-metiltiometil  
 cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2,14 g) y dici  
 clohexilcarbodiimida (1,25 g) en cloruro de metileno  
 5 (20 ml) se añadió, gota a gota y agitando a la tempera-  
 tura ambiente, una solución de ácido 2-hidroxiiminofeni  
 lacético (isómero anti) (0,91 g) en dioxano (10 ml). Se  
 filtró la mezcla al cabo de 3 horas, y se separaron los  
 10 disolventes bajo presión reducida. El residuo se tomó en  
 acetato de etilo (50 ml), se enfrió a 5º y se filtró pa  
 ra separar la dicitclohexil urea residual. El filtrado  
 se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, con  
 agua y con solución saturada de bicarbonato sódico, se  
 15 secó y se evaporó. El residuo se secó bajo vacío dando  
 el éster en forma de una espuma parda (2,5 g; 77%), <sup>v</sup> máx.  
 (CHBr<sub>3</sub>) 3550 (OH), 3405 (NH), 1780 (β-lactama), 1722  
 (éster), 1.690 y 1510 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores τ (CDCl<sub>3</sub>)  
 incluyen 2,1-2,9 (multiplete; protones aromáticos), 3,05  
 20 (singulete; H de éster difenilmetílico), 8,25 (singule-  
 te; SCH<sub>3</sub>).

(b) Acido 7β-2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido-3-metil-  
 tiometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero anti).

A 7β-2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido  
 25 -3-metiltiometil-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmeti

23-10-74.



1974

lo (isómero anti) (2,5 g) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó la mezcla para producir una solución homogénea que se dejó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Después de la evaporación del ácido trifluoroacético bajo presión reducida, seguida por evaporación de benceno (50 ml) del residuo, se disolvió el material en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo la solución con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Los extractos reunidos se acidificaron, y se extrajeron de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron, se concentraron, y el concentrado se añadió gota a gota a petróleo (p. eb. 40-60°C 250 ml) con agitación. El sólido precipitado se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el ácido del título, (450 mg; 24%),  $[\alpha]_D^{20} + 282$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 255 nm ( $\epsilon$  14500),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3300 (NH y OH), 1770 ( $\beta$ -lactama), 1720 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1670 y 1512  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d6) incluyen 1,00 (doblete, J 9 Hz; NH), 2,53 (multiplete; protones aromáticos), 8,00 (singulete,  $\text{SCH}_3$ ).

#### Ejemplo 4.

(a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ /2-hidroxi-imino-2-(4-nitrofenil)-acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo  
(isómero anti).

25  
23-10-74.

- 6 NOV 1974

A una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -amino  
cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (4,2 g) y dicitclo-  
hexilcarbodiimida (3,0 g) en cloruro de metileno (50  
ml) se añadió, gota a gota y agitando a la temperatura  
5 ambiente, una solución de ácido 2-hidroxi-imino-(4-ni-  
trofenil)acético (isómero anti; 2,7 g) en dimetilforma-  
mida (20 ml) y se agitó la mezcla durante 4 horas a la  
temperatura ambiente. Después de filtración de la dicit-  
clohexilurea, la solución se evaporó a sequedad y el re-  
10 siduo se tomó en acetato de etilo (50 ml), se refrigeró,  
y se filtró.

El filtrado se lavó con ácido clorhídrico  
2N, con agua y con bicarbonato sódico acuoso saturado,  
se secó y se evaporó para dar el éster del título en  
15 forma de una espuma amarilla (4,9 g; 73%),  $\nu$  máx. (CHBr<sub>3</sub>)  
3540 (OH), 3400 (NH), 1790 ( $\beta$ -lactama), 1740 y 1230  
(acetato), 1726 (éster t-butílico), 1692 y 1532 (CONH),  
1532 y 1350 (NO<sub>2</sub>).

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-(4-nitro-  
20 fenil)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero  
anti).

Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hi-  
droxi-imino-2-(4-nitrofenil)acetamido-7-cef-3-em-4-car-  
boxilato de t-butilo (isómero anti) (4,8 g) en ácido  
25 trifluoroacético (20 ml) se dejó en reposo a la tempera  
23-10-74.

tura ambiente durante 10 minutos. Se separó el ácido trifluoroacético bajo presión reducida, y se evaporó benceno del residuo. El aceite restante se tomó en acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos de bicarbonato sódico reunidos se acidificaron (ácido clorhídrico 2N) y se extrajeron varias veces con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron, se concentraron a un volumen de aproximadamente 5 ml y se añadieron gota a gota a 250 ml de petróleo (p. eb. 40-60°C), con agitación. El sólido que precipitó se filtró y se secó bajo vacío, para dar el ácido del título (2,7 g; 60%)  $[\alpha]_D^{20} + 43^{\circ}$  (c 0,4 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 264 nm ( $\epsilon$  17400),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 330 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), 1725 y 1230 (acetato) 1680 y 1525 (CONH), 1525 y 1350  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ), los valores  $\tau$  (DMSO-d6) incluyen 0,91 (doblete J 9 Hz; NH), 7,94 (singulete;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

Ejemplo 5

(a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin).

A una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (3,28 g) y díciclohexilcarbodiimida (2,48 g) en cloruro de metileno (60 ml) y dimetilformamida (20 ml) se añadió, gota a gota

23-10-74.



- 6 NOV 1971

y con agitación a la temperatura ambiente, una solución de ácido 2-hidroxi-iminofenilacético (isómero sin) (Admad y Spencer, Can. J. Chem. 1961, 39, 1340) (1,65 g) en dimetilformamida (20 ml) y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de filtrar para separar dicitclohexilurea, se evaporó la solución, se tomó el residuo en éter (50 ml), se filtró y se lavó sucesivamente con solución saturada de bicarbonato sódico, con ácido clorhídrico 2N y con agua. El extracto se secó y se evaporó para dar el éster del título en forma de una espuma que se secó bajo vacío. Rendimiento, 1,6 g; 33,8%,  $\nu$  máx. (CHBr<sub>3</sub>) 3570 (OH), 1786 ( $\beta$ -lactama) 1740 y 1230 cm<sup>-1</sup> (OAc), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 2,2-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 7,93 (singulete; CH<sub>3</sub>CO), 8,46 (singulete; éster t-butílico).

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin) (1,45 g) en ácido trifluoroacético (25 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. El ácido trifluoroacético se evaporó bajo presión reducida, se disolvió el residuo en éter (50 ml) y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos acuosos reunidos se acidificaron

23-10-74.



-6

(ácido clorhídrico 2N) y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron. El residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo (5 ml) y se añadió gota a gota, con agitación, a petróleo (p. eb. 40-60°C, 500 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó, dando ácido 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (0,515 g; 42%),  $[\alpha]_D^{25} + 56^\circ$  (c 0,5 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 253 nm ( $\epsilon$  16600),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3380 (NH y OH), 1778 ( $\beta$ -lactama), 1720 ( $\text{CO}_2\text{H}$  y acetato), 1666 y 1540  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d6) incluyen 0,32 (doblete,  $J$  9 Hz; NH) 2,15-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 7,8 (singulete;  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

15 (c) 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato sódico (isómero sin-)

A una solución de solvato de acetato de etilo-ácido 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (0,5 g) en acetato de etilo (50 ml), se añadió 2-etilhexanoato sódico (solución 1 M en acetato de etilo, 1 ml). Después de agitar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se recogió el sólido por filtración, se lavó con acetato de etilo y éter, y se secó para dar la sal sódica del título (0,35 g; 82%),  $[\alpha]_D^{25} + 98^\circ$  (c 1

23-10-74.

6-NOV-1974

DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6,0) 253,5 nm  
( $\epsilon$  18400),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3280 (NH y OH), 1765 ( $\beta$ -lac-  
tama), 1740 (OCOCH<sub>3</sub>), 1670 y 1550 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valo-  
res  $\tau$  incluyen (DMSO-d<sub>6</sub>) 0,24 (singulete, J 9 Hz; NH),  
2,28-2,72 (protones aromáticos) 7,99 (singulete, OCOCH<sub>3</sub>).

Ejemplo 6

(a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-2-feni-  
lacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isó-  
mero sin).

10 A una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -amino  
cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (3,28 g) en acetato  
de etilo (25 ml) se añadió una solución de cloruro de  
2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetilo (isómero sin) en  
acetato de etilo (25 ml), gota a gota y con agitación.  
15 La solución se calentó moderadamente y se formó un pre-  
cipitado. Al cabo de 2 horas, se filtró la solución, se  
lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, con agua,  
y con solución saturada de bicarbonato sódico, se secó,  
y se evaporó para dar una espuma amarilla que solidifi-  
20 có al dejarla en reposo, y se trituró con esencia de pe-  
tróleo, dando 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-  
2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo  
(4,0 g; 70%),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3420 (NH), 1796 ( $\beta$ -lactama),  
1730 y 1230 (acetato), 1700 y 1512 cm<sup>-1</sup> (CONH), los va-  
25 lores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 2,1-2,5 (multiplete; proto-

23-10-74.

nes aromáticos), 2,98 (singulete;  $\text{CHCl}_2$ ), 7,6 (singulete;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 8,5 (singulete; éster t-butílico),

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

5 Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (3,0 g) en ácido trifluoroacético (25 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. El exceso de ácido se separó bajo presión reducida, y se evaporó benceno del residuo, que se tomó en acetato de etilo y se extrajo en bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se reunieron, se secaron, se concentraron a aproximadamente 5 ml y se añadieron gota a gota a petróleo (200 ml). El sólido que precipitó se filtró y se secó, dando ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) en forma de un sólido blanco (1,9 g; 88%)  $[\alpha]_D^{25} + 68^\circ$  (c 0,8 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 254 nm ( $\epsilon$  17600),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3380 (NH y OH) 1778 ( $\beta$ -lactama), 1720 ( $\text{CO}_2\text{H}$  y acetato), 1666 y 1540  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,32 (doblete, J 9 Hz; NH de isómero sin), 1,00 (doblete, J 9 Hz; NH de isómero anti, comprendiendo aprox. 10% del producto),

23-10-74.



-6

2,15-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 7,8 (singulete; CH<sub>3</sub>CO).

Ejemplo 7

5 3-Acetoximetil-7β-2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico (isómero sin).

(a) Cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acetilo (isómero sin).

10 Se añadió pentacloruro de fósforo (27,2 g) por porciones, durante aprox. 20 minutos, a una suspensión agitada y enfriada (baño de hielo) de ácido 2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acético (isómero sin) (37,0 g) en cloruro de metileno (370 ml). Se agitó la mezcla a 0º durante 30 minutos más, durante cuyo tiempo se disolvió totalmente el sodio. Después de la separación del disolvente bajo presión reducida, se evaporó el benceno del residuo a 20º, y se repitió el procedimiento para dar cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acetilo (isómero sin) en forma de un aceite que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

15  
20 (b) 3-Acetoximetil-7β-2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin).

25 Una solución de cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-(tien-2-il)-acetilo (isómero sin) en acetato de etilo (300 ml) se añadió a una solución agitada de 3-ace  
23-10-74.

toximetil-7 $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (43 g) y óxido de propileno (34 ml) en acetato de etilo (400 ml), a 20 $^{\circ}$ . Inicialmente se separó por precipitación un sólido, pero éste se redisolvió gradualmente.

5 La temperatura se mantuvo entre 20 $^{\circ}$  y 30 $^{\circ}$  enfriando y calentando moderadamente de manera alternativa la solución. Transcurridas 4 horas, se lavó la solución con ácido clorhídrico 2N, con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera, y se secó y concentró bajo presión reducida para dar el éster del título como un aceite que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

10 (c) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

15 Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-dicloroacetoxi-imino-(tien-2-il)acetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin) en anisol (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (100 ml). Pasados 5 minutos a 20 $^{\circ}$ , se concentró la solución bajo presión reducida a 35 $^{\circ}$ . Se añadió acetato de etilo y se concentró de nuevo la solución, con lo que se separó un sólido. Se evaporó acetato de etilo del residuo tres veces más y se recogió y lavó con éter el sólido para dar ácido

20 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)-

25

23-10-74.

10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (37 g, 53%)  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 263 nm ( $\epsilon$  14800), los valores (DMSO-d6) incluyen -0,19 (doblete, J 8 Hz; NH), 3,02 (singulete, CHCl<sub>2</sub>), 7,94 (singulete, OCOCH<sub>3</sub>).

5 (d) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

Se repartió ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-dicloroacetoxi-imino-2-tien-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (36,1 g) entre acetato de etilo (aprox. 250 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). Se separaron las capas y se extrajo la solución de acetato de etilo dos veces más con solución de bicarbonato sódico. Los extractos reunidos se lavaron con acetato de etilo, se cubrieron luego con acetato de etilo y se acidificaron cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa dos veces más con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron bajo presión reducida a un volumen pequeño (aprox. 60 ml), que se añadió gota a gota a petróleo agitado (p.eb. 40-60 $\circ$ , aprox. 1500 ml). Se recogió el sólido de color ante resultante para dar ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero

23-10-74.



sin) (27,5 g, 95%).

(e) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-(tien-2-il)acetamido]-7-cef-3-em-4-carboxilato sódico (isómero sin)

5 Se añadió una solución de 2-etilhexoato sódico (12,6 g) en acetato de etilo (120 ml) a una solución agitada de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il-acetamido-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (27,3 g) en acetato de etilo (270 ml) a 20°. La mezcla se enfrió a 0° durante 1 hora y el sólido de color de ante claro se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y éter y se secó bajo vacío para dar la sal sódica del título (25,1 g, 87,5%),  $[\alpha]_D^{20} + 78,5^\circ$  (c 1,1 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 261 nm ( $\epsilon$  15200),  $\lambda_{\text{inflexión}}$  285 nm ( $\epsilon$  10200), (D<sub>2</sub>O) 2,41 (d, 5 Hz; tienil C-3 H ó C-5 H) 2,64 (d, J 4 Hz; tienil C-5 H ó C-3 H), 2,84 (dd, J4 y 5Hz; tienil C-4H), 4,12 (d, J 5 Hz; C-7H), 4,78 (d, J 5 Hz; C-6H), 5,08 y 5,28 (2 ds, ramas de cuartete, J 12 Hz; C-3 CH<sub>2</sub>), 6,33 y 6,65 (2 ds, ramas de cuartete, J 18 Hz; C-2 CH<sub>2</sub>) y 7,91 (s; OCOCH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 8

Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

25  
23-10-74.

- 6 NOV



(a) Acido 7 $\beta$ -formamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico.

5 Una solución de ácido 7 $\beta$ -formamido-3-ace-  
toximefilcef-3-em-4-carboxílico (24,0 g) y 5-metil-  
-1,3,4-tiadiazol-2-tioalcohol (10,56 g) en tampón de  
fosfato M de pH 6,4 (600 ml) se calentó a 60 $^{\circ}$  durante  
4,5 horas. La solución se enfrió a 20 $^{\circ}$  y el pH se ajus-  
tó de 6 a 5 con ácido fosfórico. La solución se extra-  
10ajo con acetato de etilo, el pH de la capa acuosa se  
llevó a 2 con ácido fosfórico y el producto se extrajo  
en acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera,  
se secó y se concentró a un volumen pequeño bajo pre-  
sión reducida, y se añadió a gasolina ligera agitada.  
El sólido resultante se recogió y se secó para dar el  
15 compuesto del título (9,36 g)  $[\alpha]_D^{20} -98^{\circ}$  (c 1 DMSO)  $\lambda$   
máx. (tampón de pH 6) 271 nm ( $\epsilon$  11400), los valores  
 $\tau$  (D<sub>2</sub>O + NaHCO<sub>3</sub>) incluyen 1,74 (s; CHO), 4,30 (d,  
J 4,5 Hz; C-7 H), 4,88 (d, J 4,5 Hz; C-6 H) y 7,25  
(s; CH<sub>3</sub>).

20 (b) 7 $\beta$ -formamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-  
metilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Una solución de ácido 7 $\beta$ -formamido-3-  
-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-car-  
boxílico (8,5 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se trató  
25 con un exceso de una solución de difenildiazometano en  
23-10-74.



petróleo (300 ml) y la mezcla se mantuvo a 20° durante 16 horas. Se añadieron unas cuantas gotas de ácido acético y se separaron los disolventes a presión reducida. El jarabe amarillo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato sódico. Precipitó un sólido (7,5 g), que se secó bajo vacío. Una muestra (5,77 g) del sólido húmedo se disolvió en cloruro de metileno, y la solución se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en metanol para dar el éster del título (5,08 g), p.f. 108° (descomp.),  $\lambda$  máx. (EtOH) 268 nm ( $\epsilon$  12400), los valores de  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub> + algo de DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 1,50 (d, J 9 Hz; NH), 1,72 (s; HCO), 6,30 (singulete; C-2 CH<sub>2</sub>) y 7,31 (singulete; CH<sub>3</sub>).

15 (c) Clorhidrato de 7 $\beta$ -amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Se añadió oxiclорuro de fósforo (1,8 ml) gota a gota durante 2 minutos, a una suspensión agitada y enfriada (0°) de 7 $\beta$ -formamido-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxilato (4,1 g) en metanol seco. Transcurridos 30 minutos, la solución amarilla se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo y el sólido resultante se recogió y se lavó con éter para dar el clorhidrato del

25  
23-10-74.



título  $\lambda$  máx. (EtOH) 266 nm ( $\epsilon$  11300),  $\nu$  máx. (Nujol) incluyen 2590 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1778 ( $\beta$ -lactama) y 1710  $\text{cm}^{-1}$  (éster), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,50 (m amplio;  $\text{NH}_3$ ), 2,3-2,7 (m; protones fenílicos), 3,02 (s;  $\text{CHPh}_2$ ),  
 5 4,66 + 4,76 (m; C-7H y C-6 H), 5,39 + 5,69 (2 ds, ramas de cuartete, J 13 Hz; C-3  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 6,15 (singulete; C-2  $\text{CH}_2$ ) y 7,36 (singulete;  $\text{CH}_3$ ).

(d) 7 $\beta$ -amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

10 Se agitó clorhidrato de 7 $\beta$ -amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (5 g) con solución saturada de bicarbonato sódico y con acetato de etilo. Se separaron las capas y se extrajo de nuevo la capa acuosa con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo reunidos se lavaron con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-éter para dar la base libre del título (2,75 g), p.f. 152 $^{\circ}$   
 15 (descomp.),  $\lambda$  máx. (EtOH) 268 nm ( $\epsilon$  9000),  $\nu$  máx. ( $\text{CHBr}_3$ ) incluyen 3400 y 3335 ( $\text{NH}_2$ ), 1772 ( $\beta$ -lactama), 1720 (éster), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,50-2,75 (m; protones fenílicos), 3,00 (s;  $\text{CHPh}_2$ ), 7,31 (singulete;  $\text{CH}_3$ ) y 8,22 (s;  $\text{NH}_2$ ).

25 (e) Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-(5-me-  
 23-10-74.



til-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-)

Una solución 1-molar de cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetilo (isómero sin-) en acetato de etilo (3,8 ml) se añadió durante 5 minutos a una suspensión agitada de 7 $\beta$ -amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,73 g) en acetato de etilo (20 ml) que contenía óxido de propileno (0,9 ml) a 20 $^{\circ}$ . Una vez que se hubo completado la adición, se dejó en reposo la solución durante 1 hora, se diluyó luego con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 2N, con solución de bicarbonato sódico, con agua, y con salmuera. La solución secada se evaporó para dar una espuma roja (2,76 g). La espuma (2,6 g) se disolvió en anisol (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (20 ml). Pasados 5 minutos, se concentró la solución bajo presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y se extrajo luego con solución de bicarbonato sódico. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con acetato de etilo acidificado con ácido clorhídrico 2N y se extrajeron en acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron bajo presión reducida a un volumen pequeño, y se añadieron gota a gota a petróleo

23-10-74.



agitado (aproximadamente 500 ml) para dar el ácido del título en forma de un sólido amarillo (1,38 g),  $[\alpha]_D^{25} - 79^\circ$  (c 1,2 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 256 nm ( $\epsilon$  19250)  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) incluyen 3650-2100 (OH enlazado), 3250 (NH), 1769 ( $\beta$ -lactama), 1660 + 1525  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) 0,33 (d, J 8 Hz; CONH), 2,2-2,7 (m; protones fenílicos), 4,12 (dd, J 5 y 8 Hz; C-7H), 4,78 (d, J 5 Hz; C-6H), 5,43 + 5,77 (2 ds, ramas de cuartete, J 13 Hz; C-3  $\text{CH}_2$ ), 6,17 + 6,41 (2 ds, ramas de cuartete, J 18 Hz; C-2  $\text{CH}_2$ ) y 7,30 (s;  $\text{CH}_3$ ).

#### Ejemplos 9-21

#### Procedimientos Generales para la Preparación de Ácidos 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-arylacetamido)-3-(sustituido)-metilcef-3-em-4-carboxílicos.

15 (i) Preparación de los 2-dicloroacetoxi-imino-ésteres intermedios.

#### Método A.

A una solución del éster t-butílico o difenilmetílico del ácido 7 $\beta$ -amino-metilcef-3-em-4-carboxílico sustituido en la posición 3 (1 equiv.) en acetato de etilo se añadió, gota a gota y con agitación a la temperatura ambiente, una solución del cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-arylacetilo (isómero sin- ó anti-) apropiado (1-1,15 equivs.) en acetato de etilo.

25 Se agitó la mezcla durante un período de 1-2 horas, en  
23-10-74.

- 6 

5 el transcurso de las cuales precipitó el clorhidrato del éster del ácido 7β-amino-metilcef-3-em-4-carboxílico sustituido en la posición 3 y se separó por filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, con agua, brevemente con solución saturada de hidrógenocarbonato sódico, y con salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó para dar el 2-dicloroacetoxi-imino-éster requerido en forma de una espuma o aceite.

10 Método B

15 A una solución del éster t-butílico o difenilmetílico del ácido 7β-amino-metilcef-3-em-4-carboxílico sustituido en la posición 3 (1 equivalente) y óxido de propileno (3-15 equivalentes) en acetato de etilo (en el Ejemplo 11 se utilizó cloruro de metileno) se añadió, gota a gota y con agitación a la temperatura ambiente, una solución del cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-arylacetilo (isómero sin-) apropiado (1,05-1,25 equivalentes) en acetato de etilo. Se continuó la agita-  
20 ción hasta que la reacción fue completa (c.c.d., usualmente 40 minutos - 2 horas) a la temperatura ambiente. La solución de reacción se trató luego como se ha descrito en el Método A para dar el éster requerido.

Método C

25 Una solución del cloruro de 2-dicloroace

23-10-74.



6 NOV 1974

5 toxi-imino-2-arylaceto (isómero sin-) (1-1,1 equivalentes) en acetato de etilo se añadió gota a gota a una suspensión agitada de la sal del ácido 7 $\beta$ -amino-3-aciloxi-metilcef-3-em-4-carboxilato-p-toluensulfónico (1 equivalente) y óxido de propileno (8-20 equivalentes) en acetato de etilo a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos a 2 horas, la solución resultante se trató como se ha descrito en el Método A para dar el éster requerido.

10 Método D

Como en el caso del método C, excepto que la reacción se efectuó en una mezcla de acetonitrilo y dimetilacetamida en lugar de acetato de etilo-óxido de propileno; esto se aplica únicamente al Ejemplo 17.

15 (ii) Desprotección de los ésteres intermedios.

Método E

20 El 2-dicloroacetoxi-imino-éster t-butílico ó difenilmetílico preparado por los Métodos A ó B se disolvió en ácido trifluoroacético (7-15 ml/g de éster) y se dejó a la temperatura ambiente durante 5-10 minutos, después de lo cual se evaporó a presión reducida. El producto bruto se destiló en algunos casos azeotrópicamente con benceno para separar las trazas de ácido trifluoroacético. El producto bruto se tomó en

25 23-10-74.



acetato de etilo y se extrajo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Los extractos acuosos se lavaron con acetato de etilo y se acidificaron luego con ácido clorhídrico 2N, extrayéndose con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, y se evaporó a un volumen pequeño, añadiéndose gota a gota a un volumen grande de petróleo (p. eb. 40-60º), con buena agitación. El sólido amorfo resultante se recogió y se secó a vacío para proporcionar el ácido 7β-(2-hidroxi-  
 5 -imino-2-amilacetamido)-metilcef-3-em-4-carboxílico  
 10 -sustituído en la posición 3 requerido.

Método F.

El éster preparado por los Métodos A-D se disolvió en anisol (1-15 ml/g. de éster) y se trató con ácido trifluoroacético (4-10 ml/g de éster) a la  
 15 temperatura ambiente. Pasados 5-10 minutos, se separó el ácido trifluoroacético por evaporación bajo presión reducida y se aisló el ácido requerido como se ha descrito en el Método E.

(iii) Preparación de las sales de 7β-amino-3-aciloximetilcef-3-em-4-carboxilato toluen-p-sulfonato de difenilmetilo utilizadas como materias de partida en los Ejemplos 16-19 inclusive.

(a) 3-Pivaloiloximetil-7β-(tien-2-il)acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

25  
 23-10-74.



Una solución de piridina (2,4 ml) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió a una solución agitada de 3-hidroximetil-7 $\beta$ -(tien-2-il)acetamido-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (3,12 g) y cloruro de pivaloilo (7,2 g) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a 20 $^{\circ}$ . La solución se agitó a 20 $^{\circ}$  durante 16 horas, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato sódico, ácido clorhídrico 2N, solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La solución secada se concentró bajo presión reducida para dar un residuo sólido que se trituró con éter para dar el éster del título (2,7 g; 75%),  $[\alpha]_D^{25} +5,1$  (c 1,4, CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\text{inflex.}}$  (etanol) 235 (E 14100), 257 (E 8300) y 263 nm (E 8050),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1787 ( $\beta$ -lactama), 1722 (éster), 1680 y 1510 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 8,81 (singlete; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Se prepararon análogamente.

(b) 3-benzoiloximetil-7 $\beta$ -(tien-2-il)acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, (88%),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 223 nm (E 28600),  $\lambda_{\text{inflex.}}$  260 (E 9800) y 278,5 nm (E 7300),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 17-5 ( $\beta$ -lactama), 1729 (éster), 1690 y 1516 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 2,3-3,1 (protones aromáticos) 6,18

23-10-74.



(singulete; tienil- $\text{CH}_2$ ) 4,62 + 5,02 (2 dobletes J 14 Hz, C-3  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ).

(c) 3-Crotonoiloximetil-7 $\beta$ -(tien-2-il)acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, (52%),  $[\alpha]_D$

5 + 7,2 $^\circ$  (c 0,8  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda$  inflex. (etanol) 237,5 nm ( $\epsilon$  14400) y 260 nm ( $\epsilon$  8000),  $\nu$  máx. ( $\text{CHBr}_3$ ) 1783 ( $\beta$ -lactama), 1719 (éster), 1680 y 1510  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 6,19 (singulete; tienil- $\text{CH}_2$ ) y 8,12 (doble doblete, J 2 y 7 Hz;  $\text{CH}=\text{CHCH}_3$ ).

10 (d) 3-Isobutiriloximetil-7 $\beta$ -(tien-2-il)-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (75%),  $[\alpha]_D$

+ 4 $^\circ$  (c 0,9,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\lambda$  inflex. (EtOH) 235 ( $\epsilon$  13400), 257 ( $\epsilon$  7900) y 261,5 nm ( $\epsilon$  7750),  $\nu$  máx. ( $\text{CHBr}_3$ ) 1767 ( $\beta$ -lactama), 1710 (éster), 1667 y 1500  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),

15 los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 6,19 (singulete; tienil  $\text{CH}_2$ ), 8,89 (doblete, J 6,5 Hz;  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

(e) Sal de 7 $\beta$ -amino-3-pivaloiloximetilcef-3-em-4-carboxilato toluen-p-sulfonato de difenilmetilo.

Una solución de pentacloruro de fósforo (6,2 g) en cloruro de metileno (80 ml) se añadió a una solución enfriada (-10 $^\circ$ ) y agitada de 3-pivaloiloximetil-7 $\beta$ -(tien-2-il)-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (6,0 g) y piridina (9,6 ml) en cloruro de metileno (80 ml). Después de 30 minutos, se añadió metanol (100 ml) a tal ritmo que la temperatura permane-

23-10-74.

- 6 NOV 1974

ció en  $-10^{\circ}$ . Se dejó luego que la solución se calentase a  $20^{\circ}$  y, después de 3 horas a  $20^{\circ}$ , se enfrió a  $0^{\circ}$ . Se añadió ácido clorhídrico 2N (140 ml) a la solución agitada enérgicamente. Después de haber continuado la agitación durante 1 hora, la capa de cloruro de metileno se separó y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, solución de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida. La goma residual se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con una solución de ácido toluen-p-sulfónico monohidratado (1,89 g) en acetato de etilo (10 ml). La solución enfriada depositó cristales que se recogieron y se lavaron con acetato de etilo y éter para dar la sal del título (4,34 g; 66%),  $[\alpha]_D + 5,9^{\circ}$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 261,5 nm ( $\epsilon$  7700),  $\lambda_{\text{inflex.}}$  267,5 ( $\epsilon$  7400) y 226,5 nm ( $\epsilon$  16600),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 2600-2800 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1800 ( $\beta$ -lactama) y 1731 cm<sup>-1</sup> (éster), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 2,20 + 2,98 (2 dobletes, J 8 Hz; protones aromáticos de toluen-sulfonato) y 8,89 (singulete; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Se prepararon análogamente:

(f) Sal de 7 $\beta$ -amino-3-benzoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato-toluen-p-sulfonato de difenilmetilo, en forma de agujas; (75%),  $[\alpha]_D + 9,5^{\circ}$  (c 0,94 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 221 ( $\epsilon$  32200) y 262 nm ( $\epsilon$  9100),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol)

23-10-74.



2600-2800 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1804 ( $\beta$ -lactama) y  $1730 \text{ cm}^{-1}$  (éster), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 4,79 + 4,99  $\int^2$  dobletes, (ramas de cuartete) J 14 Hz; C-3  $\text{CH}_2$  y 7,70 (singulete;  $\text{CH}_3$ ).

5 (g) Sal de 7 $\beta$ -amino-3-crotonoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato-toluen-p-sulfonato de difenilmetilo, (54%),  $\int^{\alpha} \int^D + 7,3^{\circ}$  (c 0,89 DMSO),  $\lambda$  máx. (etanol) 261,5 nm ( $\epsilon$  8000),  $\lambda$  inflex. 266 nm ( $\epsilon$  7700)  $\nu$  máx. ( $\text{CHBr}_3$ ) 2600-2700 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1790 ( $\beta$ -lactama), 1720 y  $1221 \text{ cm}^{-1}$  (éster), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,20 + 2,89  $\int^2$  dobletes, (ramas de cuartete) J 8 Hz; protones aromáticos de toluen-p-sulfonato y 8,11 (doble doblete, J 6,5 y 1,5 Hz;  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ).

15 (h) Sal de 7 $\beta$ -amino-3-isobutiriloximetilcef-3-em-4-carboxilato-toluen-p-sulfonato de difenilmetilo, (65%),  $\int^{\alpha} \int^D + 5,3^{\circ}$  (c 1,21, DMSO),  $\lambda$  máx. (EtOH) 262 nm ( $\epsilon$  8000),  $\nu$  máx. ( $\text{CHBr}_3$ ) 1780 ( $\beta$ -lactama),  $1718 \text{ cm}^{-1}$  (éster), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,21, 2,99 (2 dobletes J 8 Hz; toluen-p-sulfonato) y 8,91 (doblete, J 6,5 Hz;  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ).

Ejemplo 9

25 (a) 7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin-), en forma de una espuma de color amarillo claro (75%),  $\nu$  máx. ( $\text{CHBr}_3$ ) 3400 (NH), 1782 ( $\beta$ -lactama), 1712 (éster),



1782 y 1693  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 2,15-2,60 (multiplete; protones aromáticos), 3,03 (singulete;  $\text{CHCl}_2$ ), 8,03 (singulete; C-3 metilo), 8,54 (singulete; éster t-butílico) se preparó por el Método A.

- 5 (b) Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin- que contiene aprox. 10% del isómero anti-) (88%),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1760 ( $\beta$ -lactama), 2600 y 1710 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1670 y 1530  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,36 (doblete, J 9 Hz; NH de isómero sin-), 1,15 (doblete, J 9 Hz; NH de isómero anti-) 2,25-2,65 (multiplete; protones aromáticos), 7,92 (singulete;  $\text{CH}_2$ ), se preparó por el Método E.

Ejemplo 10

- 15 (a) 7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metil-tiometilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-), en forma de un aceite,  $\nu_{\text{máx.}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3500 (OH), 1790 ( $\beta$ -lactama), 1726 (éster), 1696 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) 2,1-2,8 (multiplete; protones aromáticos), 3,05 (singulete; éster difenilmetílico), 4,05 (cuartete, J 9 Hz; y 4,5 Hz; C-7 H), 4,85 (doblete, J 4,5 Hz; C-6 H), 6,45 (singulete amplio; C-2 y C-3  $\text{CH}_2$ ), 8,2 (singulete;  $\text{SCH}_3$ ), se preparó por el Método A.

- 25 (b) Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-me-

23-10-74.



- tiltiometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-),  
 $[\alpha]_D + 47,5^\circ$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 255 nm ( $\epsilon$  18400),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH y OH), 1752 ( $\beta$ -lactama), 1660 y 1518  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) 0,35 (doblete, J 9 Hz; NH), 2,3-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 4,15 (cuartete, J 9 Hz y 4,5 Hz; C-7 H), 4,7 (doblete; J 4,5 Hz; C-6 H), 6,35 (singulete amplio; C-2 y C-3  $\text{CH}_2$ ) 7,98 (singulete; S- $\text{CH}_3$ ), se preparó por el método E.
- 5
- 10 Ejemplo 11  
 (a) 7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-vinilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-), en forma de una espuma amarilla,  $\nu_{\text{máx.}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3500 (OH), 3380 (NH), 1770 ( $\beta$ -lactama), 1720 (éster), 1685 y 1510  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,2-2,85 (multiplete; protones aromáticos), 4,0-5,0 (multiplete; C-6 H, C-7 H y  $\text{CH}_2$  vinílico), 6,40 (singulete amplio; C-2  $\text{CH}_2$ ), se preparó por el Método B.
- 15
- 20 (b) Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-vinilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-), en forma de un sólido blanco (45%)  $[\alpha]_D - 72^\circ$  (c 0,85, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 285 nm ( $\epsilon$  16400),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH y OH), 1754 ( $\beta$ -lactama), 1710 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ) 1660 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,30
- 25 (doblete, J 9 Hz; NH), 2,3-2,6 (multiplete; protones
- 23-10-74.

aromáticos), 3,03 (cuartete, J 11 Hz y 18 Hz;  $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$ ),  
 4,37 y 4,66 (dos dobletes, J 11 Hz y 18 Hz;  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$ ),  
 6,08 y 6,41 [dos dobletes (ramas de cuartete) J 18 Hz;  
 C-2  $\underline{\text{CH}}_2$ ], se preparó por el Método E.

5 Ejemplo 12

(a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -[2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-  
-2-il)acetamido]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo  
(isómero anti-), en forma de una espuma (0,66 g)  $\lambda_{\text{máx.}}$   
 (CHBr<sub>3</sub>) 1784 ( $\beta$ -lactama), 1735 y 1230 (acetato), y  
 10 1692 y 1508 cm<sup>-1</sup> (amida),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 262,5 nm  
 (  $\epsilon$  17600), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 4,11 (do  
 ble doblete, J 5 y 9 Hz; C-7H), 4,91 (doblete, J 5 Hz;  
 C-6H), 4,82 y 5,22 [dos dobletes (ramas de cuartete),  
 J 13 Hz; C-3  $\underline{\text{CH}}_2$ ], 6,32 y 6,72 [dos dobletes (ramas  
 15 de cuartete), J 18 Hz; C-2  $\underline{\text{CH}}_2$ ], 7,93 (singulete;  
 OCO CH<sub>3</sub>) y 8,48 (singulete; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], se preparó por  
 el Método A.

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-(tien-  
-2-il)-acetamido]cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-),  
 20 en forma de un sólido amorfo (0,35 g; 38,5%),  $\alpha_D^{20} +$   
 56<sup>o</sup> (c 0,1, DMSO)  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 260 nm (  $\epsilon$  13300),  $\lambda_{\text{máx.}}$   
 (Nujol) 1770 ( $\beta$ -lactama), 1730 y 1225 (acetato),  
 1718 cm<sup>-1</sup> (CO<sub>2</sub>H) y 1670 y 150 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valo-  
 res  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) incluyen 0,67 (doblete, J 9  
 25 Hz; NH), 2,20 (multiplete; tienil C-3H y C-5H), 2,82

(multiplete; tienil C-4H), y 7,93 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>), se preparó por el Método E.

Ejemplo 13

5

(a) 3-acetoximetil-7β-2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin-), se aisló en forma de un aceite por el

Método A y se desprotegió por el Método F para dar:

(b) Acido 3-acetoximetil-7β-2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)-acetamido7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-),

10

en forma de un sólido amorfo, (0,36 g),  $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$  (c 0,8 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (etanol) 263 nm ( $\epsilon$  13900),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3280 (NH), 1772 ( $\beta$ -lactama), 1720 (acetato), y 1662 y 1530 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>)

15

incluyen 0,23 (doblete, J 8 Hz; NH), 2,36 (doble doblete, J 1 y 5 Hz; tienil C-5 H), 2,82 (multiplete; tienil C-3 H y C-4H), y 7,93 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

Ejemplo 14

20

(a) 3-Azidometil-7β(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato (isómero sin-), se obtuvo

en forma de un sólido (46%),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 254 nm ( $\epsilon$  18000),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3420 (NH), 2128 (N<sub>3</sub>), 1800 ( $\beta$ -lactama), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 2,1-2,85 (multiplete; protones aromáticos), 3,79 (singulete de CHCl<sub>2</sub>), utilizando el Método B. La desprotección por

25

el Método F dio

23-10-74.



5 (b) Acido 3-azidometil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-), (85%),  $[\alpha]_D + 70^\circ$  (c 0,84, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de PH 6) 253,5 nm ( $\epsilon$  18800),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 2096 ( $N_3$ ) 1762 ( $\beta$ -lactama), 1650 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,30 (NH), 2,3-2,65 (protones aromáticos), 5,57 y 6,06 (dos dobletes; J 13 Hz; C-3  $\text{CH}_2$ ).

Ejemplo 15

10 (a) 7β-(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-) en forma de una espuma de color amarillo claro (2,31 g; 94%),  $[\alpha]_D + 24^\circ$  (c 0,8 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 256 nm ( $\epsilon$  17800),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1790 ( $\beta$ -lactama) 1725 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 1698 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 2,40-2,75 (multiplete; protones aromáticos), 3,75 (singulete;  $\text{CHCl}_2$ ), 6,80 (singulete;  $-\text{OCH}_3$ ), se preparó por el Método B y se desprotegió por el Método F para dar:

20 (b) Acido 7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) en forma de un sólido (55%),  $[\alpha]_D + 77^\circ$  (c 1,02, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 253 nm ( $\epsilon$  16800),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1785 ( $\beta$ -lactama), 1730 ( $-\text{CO}_2\text{H}$ ), 1678 y 1580  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,35 (doblete J 9 Hz; NH),

23-10-74.



2,3 a 2,6 (multiplete; protones aromáticos), 4,14 (cuartete J 9 Hz y 4,5 Hz; C-7 H), 4,79 (doblete J 4,5 Hz; C-6 H), 6,80 (singulete; OCH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 16

- 5 (a) 7β-(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-pivaloiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-), se obtuvo en forma de un aceite por el Método C y se desprotegió directamente por el Método F para dar
- 10 (b) Acido 7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-pivaloiloximetilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) en forma de un sólido amarillo (74%),  $[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (fosfato de pH 6) 253,5 nm ( $\epsilon$  17200),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3700-2200 (OH enlazado), 1771 ( $\beta$ -lactama),
- 15 1710 (éster y ácido carboxílico), 1665 y 1526 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,34 (doblete, J 8 Hz; NH) 2,3-2,65 (multiplete; protones aromáticos), y 8,82 (singulete; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 17

- 20 (a) 3-Benzoiloximetil-7β-(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo se aisló en forma de una mezcla de isómeros sin- y anti- preparados por el Método D. La desprotección de la mezcla con el Método F y la separación de los ácidos por
- 25 cromatografía preparativa en capa sobre placas de gel

23-10-74.



de sílice Merck 254F utilizando cloroformo:metanol:ácido acético (90:7:5 en volumen) como el componente de movimiento más lento:

- (b) Acido 3-benzoiloximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-),  
5  $[\alpha]_D^{25} + 54,5^\circ$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (fosfato de pH 6) 236,5 nm ( $\epsilon$  22200),  $\lambda_{\text{inflex.}}$  250 nm ( $\epsilon$  19600),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3680-2200 (OH enlazado), 1770 ( $\beta$ -lactama), 1710 (ácido carboxílico y éster), 1680 y 1515  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),  
10 los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,32 (doblete, J 8 Hz; NH) 2,00-2,50 (multiplete; protones aromáticos), y 6,16 y 6,38  $\tau$  dobles (ramas de cuartete) J 18 Hz; C-2  $\text{CH}_2$  y el componente de movimiento más rápido proporcionó el correspondiente isómero anti- (77 mg)  $\lambda_{\text{máx.}}$   
15 (fosfato de pH 6) 233 nm ( $\epsilon$  22500),  $\lambda_{\text{inflex.}}$  255 nm ( $\epsilon$  15000),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1770 ( $\beta$ -lactama), 1700 (ácido carboxílico y éster), 1650 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH),  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) los valores incluyen 1,01 (doblete, J 8 Hz; NH) 1,94-2,50 (multiplete; protones aromáticos), y 6,14 y 6,33  $\tau$  dobles (ramas de cuartete), J 18 Hz; C-2  $\text{CH}_2$ .

Ejemplo 18

- Acido 3-crotonoiloximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) como un sólido amorfo (60%),  $[\alpha]_D^{25} + 54^\circ$  (c 1,0, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$   
25 (fosfato de pH 6) 252 nm ( $\epsilon$  16700),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1774

23-10-74.



- 6 NOV 1974

( $\beta$ -lactama), 1710 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 1670 y 1530  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,35 (doblete, J 8 Hz; NH) 2,3 a 2,7 (multiplete; protones aromáticos), 3,03 (doble cuartete, J 15 y 7 Hz;  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ ), 4,09 (doblete J 15 y 1 Hz;  $\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 8,14 (doble doblete; J 7 y 1 Hz;  $\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$ ), se preparó por una combinación de los Métodos C y F, utilizándose el éster intermedio sin caracterización.

Ejemplo 19

- 10 (a) 7 $\beta$ -(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-iso-  
butiriloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo  
(isómero sin-), se aisló en forma de una goma  $[\alpha]_D +$   
14 $^{\circ}$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 255 nm ( $\epsilon$  12300),  $\nu_{\text{máx.}}$   
(CHBr $_3$ ) 3370 (NH), 1790 ( $\beta$ -lactama), 1695 y 1518  $\text{cm}^{-1}$   
15 (CONH), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,0-2,9 (multi-  
plete; NH y protones aromáticos), 3,74 (singulete;  
CHCl $_2$ ), 8,88 (doblete J 7 Hz; gem-dimetilo), utilizándose  
el Método C. La desprotección por el Método F dio  
(b) Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-iso-  
20 butiriloximetilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) en  
forma de un sólido (87%),  $[\alpha]_D + 52^{\circ}$  (c 1,0, DMSO),  
 $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 253 nm ( $\epsilon$  14100),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3280  
(NH), 1770 ( $\beta$ -lactama), 1660 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los va-  
lores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,33 (doblete J 9 Hz; NH),  
25 2,3-2,6 (multiplete; protones aromáticos) y 8,86 (doble

23-10-74.



- 6

te J 7 Hz; C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Ejemplo 20

(a) 3-Acetoximetil-7β-(2-(4-clorofenil)-2-dicloroacetoxi-imino-acetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin-) en forma de un sólido (rendimiento global del 16% basado en el 7β-amino-éster),  $[\alpha]_D^{20} + 62^\circ$  (c 1,0 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 258 nm ( $\epsilon$  20900),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3280 (NH), 1770 (β-lactama), 1660 y 1524 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,33 (doblete J 9 Hz; NH) y 7,98 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

Ejemplo 21

(a) 3-Acetoximetil-7β-(2-dicloroacetoxi-imino-2-naft-1'-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin-) se aisló en forma de un sólido (70%),  $[\alpha]_D^{20} + 32^\circ$  (c 0,75, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 270 nm ( $\epsilon$  13050),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3540 (OH), 3380 (NH), 1784 (β-lactama), 1738 cm (OCOCH<sub>3</sub>), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 3,68 (singulete; CHCl<sub>2</sub>), 7,93 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>), 8,46 (singulete; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), por el Método B. La desprotección por el Método F dio:

(b) Acido 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-naft-1'-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-)

(97%),  $[\alpha]_D^{20} + 44^\circ$  (c 0,72, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 260 nm ( $\epsilon$  11850),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol)

23-10-74.



1770 ( $\beta$ -lactama), 1714  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{OCOCH}_3$ ), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,22 (doblete; J 9 Hz; NH), 1,3-2,5 (multiplete; protones aromáticos), 7,94 (singulete;  $\text{OCOCH}_3$ ).

5 Ejemplo 22

Acido 7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido]7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

Una solución de cloruro de 2-dicloroaceto  
 10 xi-imino-2-(tien-2-il)acetilo (0,585 g) en acetato de etilo (5 ml) se añadió a una suspensión agitada de 7 $\beta$ -amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiomefilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1 g) en acetato de etilo (10 ml) y óxido de propileno (1 ml), a 20 $^{\circ}$ .  
 15 Transcurridos 30 minutos se había disuelto todo el sólido. La solución se lavó con ácido clorhídrico 2N, con solución saturada de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera, se secó y se concentró para dar 7 $\beta$ -[2-dicloroacetoxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido]7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometilcef-3-em-4-carboxi-  
 20 lato de difenilmetilo (isómero sin-) bruto en forma de una espuma solvatada (1,567 g),  $\lambda$  máx. (EtOH) 267,5 nm ( $E_1^1$  240), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 3,00 (singulete;  $\text{CHPh}_2$ ), 3,75 (singulete;  $\text{CHCl}_2$ ) y 7,35 (singulete;  $\text{CH}_3$ ).  
 25

23-10-74.



Se añadió ácido trifluoroacético (8 ml) a una solución del éster arriba indicado (1,387 g) en anisol (2 ml) a 20°. Al cabo de 5 minutos se concentró la solución a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se evaporó el disolvente y se disolvió de nuevo el residuo en acetato de etilo. Se lavó la solución con agua y se extrajo luego con solución de bicarbonato sólido. Los extractos reunidos se lavaron con acetato de etilo, se llevaron luego a pH 1,9 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con salmuera, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar una espuma. La trituración con éter dio el compuesto del título en forma de un sólido de color ante (0,50 g),  $[\alpha]_D^{20} - 84^\circ$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 271,5 nm ( $\epsilon$  17600),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) incluyen 3250 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), 2600 + 1710 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), y 1674 + 1548  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) 0,24 (doblete, J 8 Hz; NH) 2,37 y 2,82 (protones de tienilo) 4,12 (doble doblete, J 5 y 8 Hz; C-7H), 4,76 (doblete, J 5 Hz; C-6H), 5,40 y 5,75 (2 dobletes, ramas de cuartete, J 13 Hz; C-3  $\text{CH}_2$ ), 6,13 + 6,40 (2 dobletes, ramas de cuartete, J 18 Hz; C-2  $\text{CH}_2$ ) y 7,29 (singulete;  $\text{CH}_3$ ).

Ejemplo 23  
25 Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilaceta-  
23-10-74.



- 6 NOV 1974

mido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-)

5 A una solución agitada de ácido 3-acetoxi  
metil-7 $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxílico (2,72 g) y bicar-  
bonato sódico (1,85 g) en agua (50 ml) y acetona (50  
ml) se añadió, gota a gota con agitación a 5 $\circ$ , una so-  
lución de cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilace-  
tilo (isómero sin-) en acetona (5 ml) durante un perío-  
do de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante  
1 hora a la temperatura ambiente, después de cuyo tiem-  
10 po el pH era de 4,0. Se expulsó la acetona bajo presión  
reducida y se extrajo la mezcla con acetato de etilo.  
Los extractos se lavaron con ácido clorhídrico 2N y  
con salmuera saturada, se secaron y se concentraron a  
aproximadamente 5 ml. La solución se enfrió a -30 $\circ$  du-  
15 rante 15 minutos, se filtró y se lavó el sólido con  
acetato de etilo frío, luego con esencia de petróleo  
(p. eb. 40-60 $\circ$ ) y se secó para dar el ácido del título  
en forma de un solvato en acetato de etilo (1,2 g; 23%),  
 $[\alpha]_D^{25} + 64\circ$ ,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 253 nm ( $\epsilon$  18400),  $\nu_{\text{máx.}}$   
20 (Nujol) 3260 (NH), 1760 ( $\beta$ -lactama), 1710 (acetato),  
1650 y 1550  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) in-  
cluyen 0,33 (doblete J 9 Hz; NH), 2,3-2,65 (multiplete;  
protones aromáticos), 7,96 (singulete;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

Ejemplo 24

25 Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilaceta-

23-10-74.

  
- 6 NOV 1974

mido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

A una suspensión de sal del ácido 3-acetoximetil-7-aminocef-3-em-4-ácido carboxílico p-toluensulfónico (4,8 g) en acetonitrilo:dimetilacetamida (6:1, 25 ml) se añadió gota a gota con agitación a la temperatura ambiente una solución 3M de cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetilo (isómero sin-) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta que la solución fue homogénea, y se vertió luego sobre solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución se lavó con acetato de etilo, se acidificó a pH 1,0 (ácido clorhídrico 2N) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron y se concentraron a aproximadamente 10 ml. El concentrado se añadió gota a gota a esencia de petróleo (p. eb. 40-60º) con agitación enérgica. Esto produjo un sólido gomoso que se agitó con acetato de etilo (50 ml) y la solución se filtró y se añadió gota a gota a esencia de petróleo (300 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el ácido del título (1,47 g; 29%),  $[\alpha]_D + 57^\circ$  (c 0,7 DMSO)  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 253,5 nm ( $\epsilon$  15800).

Ejemplo 25

Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-imino-acetamido7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-)

25  
23-10-74.



Una mezcla de ácido 2-hidroxi-imino-(2-clorofenil)acético (isómero anti-) (0,40 g), 3-acetoximetil-7 $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,656 g) y 1-etoxi-carbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína (0,550 g), disuelta en una mezcla de benceno seco (aproximadamente 8 ml) y metanol seco (aproximadamente 8 ml), se mantuvo en reposo a la temperatura ambiente durante 22 horas. Se evaporaron los disolventes y el residuo en acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico normal, con solución diluida de bicarbonato sódico y con agua. La evaporación de la solución en acetato de etilo secada, seguida por evaporación con éter dio el producto bruto (0,81 g) en forma de una espuma de color amarillo claro. Parte de esta espuma (0,54 g) se purificó por cromatografía preparativa sobre placas de sílice para dar 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-iminoacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti-) (0,25 g) en forma de una espuma de color amarillo claro, los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 1,16 (doblete, J 9 Hz; NH) 7,95 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>). La espuma (0,225 g) se humedeció con anisol (0,1 ml) y se agitó durante 5 minutos con ácido trifluoroacético (4,0 ml). La solución se evaporó bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en benceno seco y se evaporó de nuevo. El residuo en acetato de etilo se ex

23-10-74.

- 6 NOV 1977



trajo con solución diluida de hidrogenocarbonato sódico y el extracto acuoso se cubrió con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. La evaporación de la capa de acetato de etilo secada y la evaporación con éter dieron ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-iminoacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-) (0,194 g),  $[\alpha]_D^{25} + 47^\circ$  (c 1,0, dioxano), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 1,22 (doblete; J 9 Hz; NH) 7,93 (singulete, OCOCH<sub>3</sub>).

10 Ejemplo 26

(a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-naft-1'-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti-).

Una solución de ácido 2-hidroxi-iminonaft-1'-ilacético (isómero anti-) (0,86 g), 3-acetoximetil-7 $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (1,32 g) y 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína (1,08 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la eliminación del tetrahidrofurano bajo presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua, se secó y se concentró a aproximadamente 10 ml. El concentrado se añadió gota a gota, con agitación enérgica, a esencia de petróleo (p. eb. 40-60°;

23-10-74.



- 6 NOV 1974

300 ml) y el precipitado se filtró y se secó para dar el éster del título (1,68 g; 80%),  $[\alpha]_D + 40^\circ$  (c 0,73 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 267,5 nm ( $\epsilon$  13850),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3395 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), 1730 (OAc) 1688 y 1508 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 1,9 a 2,7 (multiplete; protones aromáticos), 7,92 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>), 8,46 (singulete; C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-naft-1'-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-)

Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-naft-1'-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti-) (1,0 g) en anisol (2 ml) y ácido trifluoroacético (25 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos, se evaporó a sequedad, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml). La solución se extrajo con bicarbonato sódico saturado, los extractos reunidos se acidificaron (ácido clorhídrico 2N) y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron, se concentraron a 15 ml y se añadieron gota a gota a esencia de petróleo (300 ml) con agitación enérgica. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el ácido del título (0,69 g; 77%)  $[\alpha]_D + 32^\circ$  (c 0,69 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 268 nm ( $\epsilon$  12425),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3300 (NH), 1780, ( $\beta$ -lactama), 1682 y 1518 cm<sup>-1</sup> (amida), los valores  $\tau$

23-10-74.



(DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,96 (doblete J 9 Hz; NH), 1,85-2,8 (multiplete, protones aromáticos) 7,94 (singulete;  $OCOCH_3$ ).

Ejemplo 27

5 Acido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metil-  
cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (34,8 mg) en metanol seco (5 ml) se neutralizó frente a la fenolftaleína con metóxido de sodio en metanol. Esta solución se añadió a una solución de 7 $\beta$ -fenilglicoxamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (201 mg) en metanol seco (10 ml) y la mezcla se agitó durante dos días a la temperatura ambiente. El residuo obtenido por evaporación se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar una espuma amarilla (220 mg). La cromatografía preparativa sobre placas de sílice reveladas con 20% vol/vol de acetato de etilo en benceno condujo al aislamiento del material de partida (46 mg), 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero sin-) (22 mg) y de una fracción de desplazamiento lento (94 mg) que no contenía un anillo de  $\beta$ -lactama. El éster requerido (20 mg) se agitó con ácido trifluoroacético (1 ml) a la temperatura ambiente durante 10 minutos y se evaporó luego pa-

25  
23-10-74.



- 6 -

ra dar el ácido del título (15 mg) que se identificó con una muestra auténtica por cromatografía en capa delgada y espectro r.m.n.  $\int \tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluye 0,38 (doblete, J=8 Hz, NH de isómero sin-), 2,25-2,65 (multiplete; protones de fenilo) y 7,95 (singulete;  $CH_3$ )  $\int$ .

El éster de partida se preparó como sigue: se añadió cloruro de fenilglioxililo (0,37 g) a una solución de 7 $\beta$ -amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,54 g) en acetato de etilo (10 ml) y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, transcurrido cuyo tiempo no quedaba nada del material de partida (cromatografía en capa delgada). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, con agua y con salmuera. La evaporación de la capa orgánica secada dio un aceite que cristalizó lentamente (0,80 g). La recristalización en ciclohexano dio 7 $\beta$ -fenilglioxamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,49 g, 62%), p.f. 141-143 $^{\circ}$ ,  $\int \alpha \int$  + 122 $^{\circ}$  (c 1, etanol),  $\nu$  máx. (CHBr $_3$ ) 1781  $cm^{-1}$  ( $\beta$ -lactama), los valores  $\tau$  (CDCl $_3$ ) incluyen 1,5-1,75 (protones aromáticos orto-), 2,0-2,7 (protones aromáticos) 7,89 (singulete;  $CH_3$ ), 8,45 (singulete; t-butilo).

#### Ejemplo 28

25 N- $\int$ 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-3-il-

23-10-74.



- 6 Nov 1974

metil7-(4-carbamoilpiridinio)-4-carboxilato (isómero  
sin)

Una solución de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -  
-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxí  
5 lico (isómero sin-) (500 mg) e isonicotinamida (500 mg)  
en agua (10 ml) se calentó a 70 $^{\circ}$  durante 1,5 horas. La  
solución se diluyó con agua, se filtró para separar una  
pequeña cantidad de material insoluble de color oscuro,  
y se hizo descender a través de una columna de resina  
10 de intercambio de ion Bio-rad AG-1-X8 (forma de aceta-  
to). El eluato se examinó por electroforesis a pH 1,9,  
lo cual reveló que estaban presentes dos componentes,  
ambos de los cuales emigraban hacia el cátodo. El com-  
ponente de desplazamiento más rápido correspondía a  
15 isonicotinamida, el más lento tenía una movilidad seme-  
jante a la cefaloridina, y daba la coloración púrpura  
esperada con el reactivo de yodoplatinato. La evapora-  
ción del eluato bajo presión reducida a 35 $^{\circ}$  dio un resi-  
duo que se trituró con acetona y se filtró. El sólido  
20 se lavó con acetona y se secó, dando 140 mg (25%) del  
compuesto del título. El material era homogéneo en la  
electroforesis a pH 1,9, y emigraba hacia el cátodo.  
 $[\alpha]_D^{25} - 44^{\circ}$  (c 0,72, DMSO),  $\lambda_{m\acute{a}x.}$  (EtOH) 2,51 nm  
( $\epsilon$  13000),  $\nu_{m\acute{a}x.}$  (Nujol) 3330, 3150 (NH y OH), 1771  
25 ( $\beta$ -lactama) 1680 y 1560 (CONH) y 1606  $cm^{-1}$  ( $CO_2^{-}$ ), los

23-10-74.



valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,37, 150 [dos dobletes (ramas de un cuartete), J 7 Hz; anillo de piridina p-disustituida], 1,15 y 1,76 (dos singuletes amplios; CONH<sub>2</sub>), 2,3-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 5 4,26 (multiplete; C-7 H y C-3 CH<sub>2</sub>), 4,8 (multiplete; C-6 H y C-3 CH<sub>2</sub>), 6,40 y 6,88 [dos dobletes (ramas de un cuartete), J 18 Hz; C-2 CH<sub>2</sub>].

Ejemplo 29

10 N-[7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil]-piridinio-4-carboxilato (isómero sin-).

Una solución de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (5,0 g) y piridina (4 ml) en agua (100 ml) se calentó a 70 $^{\circ}$  durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se hizo descender a lo largo de una columna de resina AG-1-X8 (forma de acetato) eluyendo con agua. Se recogieron 15 fracciones de 100 ml, y aquéllas que demostraron, por electroforesis, contener el producto requerido se reunieron y liofilizaron para dar N-[7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil]-piridinio-4-carboxilato (isómero sin-) (0,75 g, 14%),  $[\alpha]_D^{25}$  - 49,5 $^{\circ}$  (c 0,83, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 255 nm ( $\epsilon$  20500),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1770 ( $\beta$ -lactama), 20 1660 y 1550  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) inclu

23-10-74.



yen 0,46, 1,36 y 1,80 (protones de anillo de piridina).  
2,3-2,7 (multiplete; protones aromáticos).

Ejemplo 30

5 (a) 7β-(2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-  
(4,5-dimetoxicarbonil-1,2,3-triazol-1-il)-metilcef-3-  
-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-).

10 A una solución de 3-azidometil-7β-(2-di-  
cloroacetoxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxi-  
lato de difenilmetilo (1,0 g) en dioxano (40 ml) se añá-  
dió acetilendicarboxilato de dimetilo (2,5 g) y se ca-  
lentó la solución a reflujo durante 4 horas. La mezcla  
de reacción se enfrió, se eliminó el disolvente bajo  
15 presión reducida y se trituró el residuo con esencia de  
petróleo (p. eb. 40-60°). El sólido resultante se reco-  
gió, se lavó bien con esencia de petróleo y se secó, pa-  
ra dar el éster del título, (1,2 g; 98%),  $[\alpha]_D^{25} : 25^{\circ}$   
(c 1,1, DMSO),  $\lambda_{m\acute{a}x.}$  (EtOH) 250,5 nm ( $\epsilon$  19900),  $\nu_{m\acute{a}x.}$   
20 (Nujol) 3380 (NH), 1790 ( $\beta$ -lactama), 1690 y 1515  $cm^{-1}$   
(CONH), los valores  $\tau$  ( $CDCl_3$ ) incluyen 2,4-2,75 (multi-  
plete; protones aromáticos) 6,09, 6,21 (2 singuletes;  
ésteres metílicos).

(b) Acido 3-(4,5-dimetoxicarbonil-1,2,3-triazol-1-il)  
metil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-  
-4-carboxílico (isómero sin-).

25  
23-10-74.

A una solución del éster arriba indicado



(1,0 g) en anisol (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de dejar en reposo durante 10 minutos a la temperatura ambiente, se evaporó la mezcla de reacción a sequedad, y se destiló azeotrópicamente benceno del residuo, el cual se disolvió luego en acetato de etilo, se extrajo con solución de bicarbonato sódico y los extractos reunidos se lavaron con acetato de etilo, se acidificaron y se extrajeron en acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se concentraron a aproximadamente 10 ml. El concentrado se añadió gota a gota, con agitación, a petróleo (p. eb. 40-60°) y el precipitado resultante se filtró y se secó para dar el ácido del título (0,5 g; 75%),  $[\alpha]_D^{25} + 68^\circ$  (c 0,7, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 249 nm ( $\epsilon$  22200),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1790 ( $\beta$ -lactama), 1680 y 1540  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,31 (doblete J 8 Hz; NH), 2,3-2,7 (multiplete; protones aromáticos), 4,21 y 4,48 (dos dobletes, J 15 Hz; C-3  $\text{CH}_2$ ), 6,07 y 6,12 (singulete, ésteres metílicos).

20 Ejemplo 31

Sal sódica del ácido 7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

25 A ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero

23-10-74.



sin-) (5,0 g) se añadió cantidad suficiente de solución saturada de bicarbonato sódico para llevar el pH a 7,0 durante cuyo tiempo se produjo disolución. A la solución formada se añadió agua (300 ml) y semilla de trigo desgrasada (35 g), y la suspensión se agitó enérgicamente mientras que se mantenía el pH comprendido entre 6,7 y 6,9 por adiciones frecuentes de hidróxido sódico 2N. Después de la adición de aproximadamente 6 ml, el pH permaneció constante en 6,9. Se vertió la mezcla en acetona (400 ml), se filtró (tierra de diatomeas), y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para eliminar la acetona, después de lo cual se filtró nuevamente (tierra de diatomeas). El filtrado se lavó con acetato de etilo, y el pH se ajustó a 2,8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se agitaron con agua (aprox. 300 ml) y el pH se llevó a 7,0 con hidróxido sódico 2N. Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo y una vez con éter, se evaporó bajo presión reducida para eliminar los disolventes residuales, y se liofilizó. Se obtuvo así el ácido del título (1,5 g; 31%),  $[\alpha]_D^{25} + 93^{\circ}$  (c 1,0, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 252 nm ( $\epsilon$  12800),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1750 ( $\beta$ -lactama), 1650 y 1530  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 2,3 a 2,6 (multiplete; protones aromáticos), 5,72 y 6,05

23-10-74.



[dos dobletes (ramas de un cuartete), J 13 Hz;  $\text{CH}_2\text{OH}$ ] 6,44 y 6,68 [dos dobletes (ramas de un cuartete); J 18 Hz; C-2  $\text{CH}_2$ ].

Ejemplo 32

5 7 $\beta$ -[2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido]-3-hidroxi-metil-cef-3-em-4-carboxilato sódico (isómero sin-).

Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-hidroxi-imino-2-(tien-2-il)acetamido cef-3-em-4-carboxilato sódico (isómero sin-) (2,0 g) en agua (160 ml) se calentó a 37 $^{\circ}$  y se añadió semilla de trigo desgrasada (15 g). Se agitó la mezcla a 37 $^{\circ}$  durante 4 horas, manteniéndose el pH entre 6,5 y 6,9 por adición de solución de hidróxido sódico 2N (2,3 ml en total). Se vertió la mezcla en acetona (200 ml) y se filtró luego a través de tierra de diatomeas. Se eliminó la acetona a presión reducida y la solución acuosa se filtró de nuevo a través de tierra de diatomeas, se lavó con acetato de etilo, se cubrió luego con acetato de etilo y se llevó a pH 2,7 por adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. Se separaron las capas y se re-extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua y el pH se llevó a 7,0 por adición de hidróxido sódico 2N. La capa orgánica se extrajo luego con agua y la solución acuosa reunida se lavó con acetato de etilo y éter, se desgasó y se liofilizó para

23-10-74.



dar la oxima del título en forma de un sólido de color pardo (1,43 g; 79%),  $[\alpha]_D^{25} +76^\circ$  (c 0,46, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (fosfato de pH 6) 261,5 nm ( $\epsilon$  10600),  $\lambda_{\text{inflex.}}$  284 nm ( $\epsilon$  6500),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1760 ( $\beta$ -lactama), 1560 ( $\text{CO}_2^-$ ), 1650 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) incluyen 2,41, 2,63 y 2,83 (doblete, doblete y triplete, respectivamente, J 4 Hz; protones de tienilo).

### Ejemplo 33

10 (a) Acido 7 $\beta$ -(2-acetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetilcef-3-em-4-carboxílico.

15 A una solución de cloruro de acetilo (8 ml) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (500 mg) en porciones durante 10 minutos con agitación enérgica a la temperatura ambiente. Se formó una goma y se añadió acetato de etilo (8 ml) para conseguir la disolución. Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, se añadió lentamente la mezcla a esencia de petróleo (300 ml) con agitación enérgica. El precipitado se separó por filtración, se lavó a fondo con esencia de petróleo, se disolvió en cloroformo (10 ml), se agitó con carbón vegetal activado y se filtró. El filtrado se añadió gota a gota a esencia de petróleo (250 ml) con agitación. El precipitado se separó por filtración y se secó dando

25  
23-10-74.



el ácido del título, (350 mg; 62%) los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,11 (doblete, J 8 Hz; NH), 2,2-2,6 (multiplete; protones aromáticos), 7,76 (singulete;  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{N}=\text{}$ ), 7,94 (singulete;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ). Las señales a  $\tau$  0,05 (doblete, J 9 Hz; NH) y 7,78 (singulete;  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{N}=\text{}$ ) indicaban la presencia de aproximadamente 30% del isómero anti-.

(b) Acido 7 $\beta$ -(2-acetoxi-imino-2-fenilacetamido)-3-acetoximetilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

A una solución de piridina (1,5 ml) en acetato de etilo (20 ml) se añadió ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$  (2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (0,5 g) y la mezcla agitada se trató gota a gota con una solución de cloruro de acetilo (1,0 ml) en acetato de etilo (5 ml) y se continuó la agitación durante 10 minutos. La mezcla se vertió en agua, la fase de acetato de etilo se separó y se lavó con ácido clorhídrico 2N, a continuación con agua, y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos acuosos reunidos se acidificaron y se extrajeron con acetato de etilo, después de lo cual los extractos se secaron y se concentraron a aproximadamente 5 ml. El concentrado se añadió gota a gota, con agitación, a petróleo (250 ml). El sólido precipitado se recogió y se secó, dando el ácido del título (0,32 g; 58%),  $[\alpha]_D^{25} +83^\circ$  (c 0,8, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH

23-10-74.



6) 258 nm ( $\Sigma$  20800),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1780  
( $\beta$ -lactama), 1680 y 1546  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$   
(DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,10 (doblete J 8 Hz; NH), 2,2 a  
2,6 (multiplete; protones aromáticos), 7,78 (singulete;  
5 =N.O.COCH<sub>3</sub>), 7,94 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

Ejemplo 34

Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-cloroacetoxi-imino-2-fenil-  
acetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

10 A una solución de cloruro de cloroacetilo  
(7 ml) en acetato de etilo (7 ml) se añadió por porcio  
nes, con agitación, ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxii-  
-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero  
15 sin-) (0,488 g) y la solución resultante se dejó en re-  
poso a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se ver-  
tió luego en petróleo (p. eb. 40-60 $^{\circ}$ ; 300 ml) con agi-  
tación enérgica. El sólido resultante se lavó varias  
veces con éter de petróleo, se filtró, se lavó de nuevo  
con éter de petróleo y se secó para dar el ácido del  
título en forma de un sólido amarillo (0,453 g; 79%),  
20  $[\alpha]_{\text{D}}^{+52}$  (c 0,87, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato pH  
6) 254 nm ( $\Sigma$  16700),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3421 (NH), 1791  
( $\beta$ -lactama), 1699 y 1521  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$   
(DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,13 (doblete, J 8 Hz; NH), 5,36  
24 (singulete; CH<sub>2</sub>Cl), 7,96 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

23-10-74.



Ejemplo 35

Acido 3-acetoximetil-7β-(2-etoxicarboniloxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-)

Una solución de ácido 3-acetoximetil-7β-

5 -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (0,5 g) en solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) se agitó brevemente con una solución de cloroformiato de etilo (1 ml) en acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se separó y se agitó con

10 una segunda solución de cloroformiato de etilo (1 ml) en acetato de etilo (10 ml), después de lo cual se separó, se lavó dos veces con acetato de etilo, se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos acuosos reunidos se secaron y se concentraron a aproximadamente 5 ml. El concentrado se añadió gota a gota, con agitación, a gasolina ligera (200 ml). El precipitado se filtró y se secó para dar el ácido del título (0,45 g, 77%),  $[\alpha]_D^{+48} (c 0,8, \text{DMSO})$ ,  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de fosfato de pH 6) 258 nm ( $\epsilon$  21800),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1776 ( $\beta$ -lactama), 1679 y 1535  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,13 (doblete, J 8 Hz; NH), 2,22 a 2,5 (multiplete; protones aromáticos), 5,68 (cuartete, J 8 Hz;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7,96 (singulete;  $\text{OCOCH}_3$ ), 8,70 (triplete, J 8 Hz;  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

20

24

23-10-74.



Ejemplo 36

(a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(2-benzoiloxi-imino-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-)

5 A una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hi  
droxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de  
difenilmetilo (1,0 g) y piridina (1,5 ml) en acetato de  
etilo (30 ml) se añadió cloruro de benzoílo (1,5 ml), y  
la mezcla se dejó en reposo durante 1 hora a la tempera  
10 tura ambiente. La solución se lavó luego con ácido clor  
hídrico 2N (50 ml) y con salmuera saturada, se secó  
(sulfato sódico) y se concentró a aproximadamente 5 ml.  
El concentrado se añadió gota a gota a gasolina ligera  
(p. eb. 40-60 $^{\circ}$ ; 350 ml) y el sólido precipitado se fil-  
15 tró, se lavó con gasolina ligera y se secó, obteniéndose  
se el éster del título en forma de un sólido amarillo  
(1,0 g; 85%),  $[\alpha]_D^{+6,4^{\circ}}$  (c 0,94, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH)  
259 nm ( $\epsilon$  26700),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 1780 ( $\beta$ -lactama),  
1640 y 1522 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) inclu  
20 yen -0,27 (doblete J 8 Hz; NH), 1,8-2,8 (multiplete;  
protones aromáticos), 8,01 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-benzoiloxi-imino-2-fe-  
nilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

25 Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-ben  
zoiloxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de  
23-10-74.

6 NOV 1974

difenilmetilo (isómero sin-) (0,85 g) en ácido trifluoro acético (10 ml) y anisol (10 gotas) se dejó en reposo durante 10 minutos a la temperatura ambiente, después de lo cual se evaporó a sequedad bajo presión reducida.

5 El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato sódico. Los extractos reunidos se acidificaron (ácido clorhídrico 2N) y se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron a aproximadamente 10 ml y se añadieron gota a gota, con agitación, a petróleo. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el ácido del título (0,39 g; 60%),

10  $[\alpha]_D^{+31}$  (c 0,94 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 260 nm ( $\epsilon$  26000),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1784  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama), los

15 valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,27 (doblete J 8 Hz; NH), 1,75-2,6 (multiplete; protones aromáticos) 7,96 (singulete;  $\text{OCOCH}_3$ ).

El material de partida utilizado en (a) como se ha indicado arriba se preparó como sigue:

20 A una solución de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (2,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) mantenida a 37 $^{\circ}$ , se añadió por porciones una solución de difenil-diazometano en petróleo (p.eb. 60-80 $^{\circ}$ ) hasta que el color púrpura persistió durante 1 hora.

25

23-10-74.



Después de la adición de ácido acético para destruir el exceso de difenil-diazometano, la solución se evaporó a sequedad, se tomó en acetato de etilo, se lavó después con bicarbonato sódico, y con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se trituroó con esencia de petróleo, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-) (1,93 g, 69%),  $[\alpha]_D^{+24}$  (c 1, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 253 nm ( $\epsilon$  16150),  $\nu_{\text{máx.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3610 (OH), 1796 cm<sup>-1</sup> (β-lactama), los valores  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,27 (doblete, J 9 Hz; NH), 8,03 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

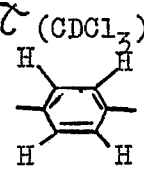
Ejemplo 37

15 (a) 3-Acetoximetil-7β-2-(4-nitrobenzoiloxi-imino)-2-fenilacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-).

A una solución de 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-) (1,5 g) y piridina (0,5 ml) en acetato de etilo (100 ml) se añadió cloruro de 4-nitrobenzoílo (0,42 g) y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron porciones adicionales (0,042 g, 0,015 g y 0,20 g) del cloruro de ácido, y la mezcla de reacción se agi

23-10-74.

6 NOV 1974

tó durante un total de 4 horas a la temperatura ambiente. Se lavó luego la solución con ácido clorhídrico 2N y con salmuera, se secó, se concentró a aprox. 5 ml y se añadió gota a gota, con agitación, a esencia de petróleo (p. eb. 40-60°). Esto dio un sólido que se filtró y secó, obteniéndose el éster del título (1,1 g; 58%),  $\lambda_{\text{max.}}$  (EtOH) 263 nm ( $\epsilon$  29000),  $\nu_{\text{max.}}$  (CHBr<sub>3</sub>) 3400 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), 1395 y 1525 (NO<sub>2</sub>), 1687 y 1515 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  $\tau$  (CDCl<sub>3</sub>) incluyen 1,70 y 2,71 (dos dobletes, J 8 Hz;  ) 2,1-2,85 (multiplete; protones aromáticos), 8,03 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-(4-nitrobenzoiloxi-imino)-2-fenilacetamido7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-)

Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-(4-nitrobenzoiloxi-imino)-2-fenilacetamido7-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin-) (1,0 g) en ácido trifluoroacético (10 ml) se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la evaporación del ácido trifluoroacético bajo presión reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado. Durante la extracción con bicarbonato precipitó un sólido

23-10-74.

- 6  
10  
20  
30  
40  
50  
60  
70  
80  
90  
100  
110  
120  
130  
140  
150  
160  
170  
180  
190  
200  
210  
220  
230  
240  
250  
260  
270  
280  
290  
300  
310  
320  
330  
340  
350  
360  
370  
380  
390  
400  
410  
420  
430  
440  
450  
460  
470  
480  
490  
500  
510  
520  
530  
540  
550  
560  
570  
580  
590  
600  
610  
620  
630  
640  
650  
660  
670  
680  
690  
700  
710  
720  
730  
740  
750  
760  
770  
780  
790  
800  
810  
820  
830  
840  
850  
860  
870  
880  
890  
900  
910  
920  
930  
940  
950  
960  
970  
980  
990  
1000

que se recogió, se lavó con agua y con acetato de etilo, y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N. Se separaron las fases y la capa superior se lavó con agua, se secó, se concentró a aproximadamente 10 ml y se añadió gota a gota, con agitación, a petróleo (p. eb. 40-60º; 200 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para dar ácido 3-acetoximetil-7β-2-(4-nitrobenzoiloxi-imino)-2-fenilacetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (0,150 g; 20%),  $[\alpha]_D^{+17}$  (c 0,8, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 266,5 nm ( $\epsilon$  33000),  $\nu_{\text{max.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama) 1520 y 1338 ( $\text{NO}_2$ ) 1675 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 1,58 y 1,69 (dos dobletes J 8 Hz; fenilo p-sustituido), 2,1 a 2,5 (multiplete; de protones aromáticos), 7,79 (singulete;  $\text{OCOCH}_3$ ).

Ejemplo 38

Acido 3-acetoximetil-7β-(2-etilcarbamoiloxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

A isocianato de etilo (5 ml) se añadió solvato de acetato de etilo-ácido 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (0,9 g) y se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadieron 2 porciones más del isocianato (5 ml), a lo largo de un período de 2 horas. Se dejó luego la mezcla en reposo durante 1

23-10-74.

10 NOV 1974

hora, y se vertió en petróleo (p. eb. 40-60°; 250 ml) y el precipitado resultante se recogió, se lavó a fondo con petróleo y se secó. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se extrajo en solución de bicarbonato sódico; la solución de bicarbonato se lavó luego con acetato de etilo, se acidificó (ácido clorhídrico 2N) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron y se concentraron, y el concentrado (aproximadamente 5 ml) se añadió gota a gota a esencia de petróleo con agitación enérgica. El precipitado formado se filtró y se secó, dando el ácido del título (0,4 g, 47%),  $[\alpha]_D^{+50}$  (c 0,85, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón de pH 6) 257,5 nm ( $\epsilon$  21200),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 1782 ( $\beta$ -lactama), 1675 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,04 (doblete J 8 Hz; NH), 2,0-2,6 (multiplete; protones aromáticos), 6,7-7,1 (multiplete;  $\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ) y 8,89 (triplete, J 9 Hz;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Ejemplo 39

Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -2-(2-cloroetil)carbamoiloxi-imino-2-fenilacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-).

25  
23-10-74.

A una solución de solvato de acetato de etilo-ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin-) (1,0 g) en dimetilformamida (21 ml) que contenía trietilamina

(0,425 g) se añadió 2-cloroetil-isocianato (0,274 g) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó (ácido clorhídrico 2N) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se reunieron y se extrajeron con bicarbonato sódico acuoso saturado. Los extractos acuosos reunidos se acidificaron (ácido clorhídrico 2N) y se extrajeron con acetato de etilo, se secaron, se concentraron y se añadieron gota a gota a gasolina ligera con agitación enérgica. El sólido precipitado se filtró, se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se añadió gota a gota a petróleo (300 ml). El precipitado se filtró y se secó dando el ácido del título (0,76 g; 74%),  $[\alpha]_D^{+28}$  (c 1,0 DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  tampón de fosfato de pH 6 257,5 nm ( $\epsilon$  20780),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3270 (NH), 1780 ( $\beta$ -lactama), 1660 y 1520  $\text{cm}^{-1}$  (amida), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen -0,10 (doblete, J 8 Hz; NH), 6,2-6,7 (multiplete; C-2  $\text{CH}_2$  +  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7,95 (singulete;  $\text{OCOCH}_3$ ).

Ejemplo 40

20 Acido 6 $\beta$ -(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetilpenam-3 $\alpha$ -carboxílico (isómero sin-).

A una suspensión de ácido 6 $\beta$ -amino-2,2-dimetilpenam-3 $\alpha$ -carboxílico (1,08 g) en cloroformo (25 ml) se añadió hexametildisilazano (2,49 g), y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 2 horas, durante cu-

25  
23-10-74.



yo tiempo se produjo la disolución. Los disolventes se expulsaron bajo presión reducida, dando 2,2-dimetil-6β-trimetilsilil-aminopenam-3α-carboxilato de trimetilsililo en forma de un sólido. El sólido se disolvió en

5 cloruro de metileno (20 ml) y se añadió óxido de propileno (1,5 ml). La solución se enfrió a 0º y se trató gota a gota con cloruro de 2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacetilo [obtenido a partir de 1,38 g de ácido 2-dicloroacetoxi-imino-2-fenilacético (isómero sin-)] en

10 cloruro de metileno (20 ml), a lo largo de un período de tiempo de 15 minutos con agitación. La solución se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Los disolventes se evaporaron a presión reducida a temperatura inferior a 35º, y el residuo se tomó en acetato

15 de etilo. Después de la adición de metanol (2 ml), la solución se extrajo lo más rápidamente posible con solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo y los extractos reunidos se lavaron con acetato de etilo y se

20 vertieron en una mezcla agitada de acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N. La fase orgánica se separó y se reunió con un extracto en acetato de etilo de la fase acuosa, y la solución se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se tomó en acetato de etilo (5 ml) y se añadió gota a gota a petróleo (p. eb. 40-60º; 200

25 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó, dando

23-10-74.



ácido 6β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)-2,2-dimetil-  
penam-3α-carboxílico (isómero sin-) (0,84 g; 46%),  
 $[\alpha]_D^{+210}$  (c 0,9, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 251 nm ( $\epsilon$  9450),  
 $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol) 3650-2300 (OH), 3280 (NH), 1758 ( $\beta$ -lacta  
 5 ma), 1735 (CO<sub>2</sub>H), 1650 y 1510 cm<sup>-1</sup> (CONH),  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  
 0,51 (doblete, J 7 Hz; NH), 2,2-2,7 (multiplete; proto-  
 nes aromáticos), 4,28 (cuartete, J 4 Hz y 7 Hz; C-6H),  
 4,40 (doblete J 4 Hz; C-5H), 5,27 (singulete; C-3 H),  
 8,39 y 8,48 (dos singuletes; grupos metilo).

10 Ejemplo 41

3-Acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)  
cef-3-em-4-carboxilato de bencil-2-feniletilamonio  
(isómero sin-).

A una solución de bicarbonato sódico  
 15 (0,084 g) en agua (20 ml) se añadió solvato de acetato  
 de etilo-ácido 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-imino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (0,507 g) y la so-  
 lución resultante se trató con una solución de acetato  
 de bencil-2-feniletil-amonio (0,396 g) en agua (10 ml).  
 20 Se separó un sólido blanco, y después de agitar duran-  
 te 15 minutos, se filtró, se lavó con agua y se secó  
 para dar la sal del título (0,2 g; 32%),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (tampón  
 de fosfato de pH 6) 254 nm ( $\epsilon$  18000),  $\nu_{\text{máx.}}$  (Nujol)  
 1773 ( $\beta$ -lactama) 1650 y 1550 cm<sup>-1</sup> (CONH), los valores  
 25  $\tau$  (DMSO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,4 (doblete J 8 Hz; NH), 2,3-2,71

23-10-74.



(multiplete; protones aromáticos) 7,99 (singulete;  $\text{OCOCH}_3$ ).

Ejemplo 42

5 (a) 3-Acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-iminocianoacetamido)  
cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti-).

10 (i) A una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cianoacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (1,97 g), en dioxano (10 ml) y ácido acético (1 ml) se añadió una solución de nitrito sódico (0,69 g) en agua (10 ml) con  
15 agitación y enfriando a 0 $^{\circ}$ . Se efectuaron nuevas adiciones similares de nitrito sódico y ácido acético a intervalos de 15 y 24 horas. Después de haber transcurrido 24 horas más, se añadió agua (100 ml) y el producto se aisló en acetato de etilo. La extracción en solución  
20 acuosa de bicarbonato sódico, la acidificación y el aislamiento por extracción en acetato de etilo condujeron al éster del título en forma de una espuma (1,41 g; 66%),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 232,5 nm ( $\epsilon$  12250),  $\gamma_{\text{máx.}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 1782 ( $\beta$ -lactama), 1720  $\text{cm}^{-1}$  (acetato), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,53 (doblete, 9 Hz; NH), 7,93 (singulete,  $\text{OCOCH}_3$ ).

25 (ii) A una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (1,5 g) en acetato de etilo (10 ml) se añadió óxido de propileno (2 ml) seguido por una solución de cloruro de acetoxi-iminocianoacetilo

23-10-74.



(isómero anti-) (5,5 milimoles) en acetato de etilo (10 ml). Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con ácido clorhídrico 2N y con agua, y se extrajo con bicarbonato sódico saturado. La fase de acetato de etilo se secó y se evaporó para dar una espuma que se secó bajo alto vacío, obteniéndose el éster del título. Se obtuvo una porción adicional del mismo material por acidificación de los extractos en bicarbonato, obteniéndose un rendimiento total de 1,7 g (88%), de material con las mismas características que las que se han descrito en (i) anteriormente.

(b) Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-iminocianoacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-).

Una solución de 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-iminocianoacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero anti-) (1,25 g) en anisol (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) se dejó en reposo durante 5 minutos a la temperatura ambiente, evaporándose luego a sequedad bajo presión reducida. Se evaporó benceno (50 ml) a partir del residuo, el cual se tomó en acetato de etilo y se extrajo en solución de bicarbonato sódico. La solución acuosa se acidificó (ácido clorhídrico 2N), se extrajo con acetato de etilo y los ex-

23-10-74.



tractos se reunieron, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a aproximadamente 10 ml, añadiéndose después gota a gota a petróleo (p. eb. 40-60°). El sólido precipitado se filtró y se secó, dando ácido 3-acetoximetil-7β-(2-hidroxi-iminocianoacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-) (0,6 g; 52%)  $[\alpha]_D^{+41}$  (c 0,54, DMSO),  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH), 232 nm ( $\epsilon$  13090),  $\nu_{\text{máx.}}$  3220 (NH), 1776 ( $\beta$ -lactama), 1688 y 1525  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  (DMSO- $d_6$ ) incluyen 0,58 (doblete, J 8 Hz; NH), 7,96 (singulete; OCOCH<sub>3</sub>).

El material de partida para la nitrosación descrita en (i) se preparó como sigue:

A una solución agitada de 3-acetoximetil-7β-aminocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (6,56 g; 20 milimoles) y óxido de propileno (10 ml) en acetato de etilo (50 ml) se añadió gota a gota, a lo largo de 15 minutos, una solución de cloruro de cianoacetilo (2,1 g; 21 milimoles) en acetato de etilo (10 ml). Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, la solución se lavó con ácido clorhídrico 2N, con agua y con bicarbonato sódico, se secó (sulfato sódico) y se evaporó para dar 3-acetoximetil-7β-cianoacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo en forma de un sólido de color pardo (7,1 g; 90%),  $[\alpha]_D^{+94}$  (c 1,1 DMSO)  $\lambda_{\text{máx.}}$  (EtOH) 252 nm ( $\epsilon$  7150),  $\nu_{\text{máx.}}$  1780 ( $\beta$ -lac-

23-10-74.

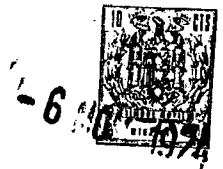


tama), 1700 y 1525  $\text{cm}^{-1}$  (CONH), los valores  $\tau$  ( $\text{CDCl}_3$ ) incluyen 2,55 (doblete, J 9 Hz; NH), 6,5 (singulete;  $\text{NCCH}_2-$ ), 7,93 (singulete,  $\text{OCOCH}_3$ ).

Ejemplo 43

5 Acido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -(2-hidroxi-iminocianoacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero anti-).

A una suspensión enfriada de ácido 3-acetoximetil-7 $\beta$ -cianoacetamidocef-3-em-4-carboxílico (1,7 g) en agua (10 ml) y ácido acético (1,0 ml) se añadió  
10 una solución de nitrito sódico (0,69 g) en agua (10 ml), gota a gota, y con agitación. Sobrevino un desprendimiento enérgico de gas, y se disolvió el precipitado. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 $^{\circ}$  durante una noche, se trató luego con una porción adicional de nitrito  
15 sódico (0,69 g) en agua (10 ml) y ácido acético (1,0 ml) y se mantuvo durante 24 horas a 0 $^{\circ}$ . La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos reunidos se lavaron con agua, se secaron, se concentraron a aproximadamente 10 ml y se añadieron gota a gota, con agitación,  
20 a petróleo (p. eb. 40-60 $^{\circ}$ ; 500 ml). El sólido precipitado se filtró y se secó para dar el ácido del título (0,2 g; 11%). Se obtuvo una cantidad adicional (0,42 g; 23%) por acidificación de la mezcla de reacción acuosa y extracción como se ha descrito arriba; el examen espectral de estos productos demostró que  
25  
23-10-74.



los mismos estaban constituidos por el ácido del título, conteniendo alrededor de 20 a 30% del material de partida.

Ejemplo 44

5 Polvo seco para inyección.

El polvo estéril de 3-acetoximetil-7β-2-hidroxi-imino-(tien-2-il)acetamido7cef-3-em-4-carboxilato sódico (isómero sin-) se introdujo en viales de vidrio, siendo los pesos de llenado reivindicados de 10 500 mg y 1,0 g de antibiótico. El llenado se llevó a cabo en condiciones asépticas bajo una atmósfera protectora de nitrógeno. Los viales se cerraron utilizando 15 discos de goma mantenidos en posición por anillos de aluminio que cerraban herméticamente, impidiendo así el intercambio gaseoso o la entrada de microorganismos. El producto estaba destinado a su reconstitución con agua para inyecciones u otro vehículo estéril adecuado poco antes de su administración.

Ejemplo 45

20 Infusión intramamaria para ganado.

(Composición en porcentaje (peso/peso))

	3-Acetoximetil-7β-2-hidroxi-imino-(tien-2-il)acetamido7cef-3-em-4-carboxilato (isómero <u>sin-</u> )	10,00
	Vehículo hasta:	100,00
25	Vehículo: Tween 60	3,00
	Cera de abejas blanca	6,00
23-10-74.	Aceite de cacahuete	91,00



Los tres últimos ingredientes se calentaron juntos a 150°C durante 1 hora y se enfriaron luego a la temperatura ambiente con agitación. El polvo estéril del antibiótico se añadió en condiciones asépticas a este vehículo y el producto se afinó con un agitador de alta velocidad. La preparación se introdujo en condiciones asépticas en tubos de aluminio esterilizados susceptibles de ser aplastados con un peso de llenado de 3,0 g, conteniendo cada tubo 300 mg de derivado de cefalosporina.

La actividad biológica de los compuestos preparados en los Ejemplos se da en la tabla siguiente.

La estabilidad de los compuestos a las  $\beta$ -lactamasas se determinó incubando los compuestos con soluciones de enzimas parcialmente purificados. El grado de descomposición de los compuestos se midió espectrofotométricamente siguiendo la variación de la densidad óptica. Se utilizaron el mismo procedimiento y las mismas preparaciones de enzima para determinar el grado de descomposición a la cefaloridina, y la estabilidad a la  $\beta$ -lactamasa de los compuestos de ensayo se tomó como su grado de descomposición con relación a la de la cefaloridina, es decir:

23-10-74.



$$\text{Estabilidad a la } \beta\text{-lactamasa} = \frac{\text{Grado de descomposición de la cefaloridina,}}{\text{Grado de descomposición de los compuestos de ensayo.}}$$

5                    Así pues, si los grados de descomposición son iguales, el valor de la estabilidad a la  $\beta$ -lactamasa es 1; si no se produce descomposición alguna del compuesto de ensayo, entonces dicho valor es infinito ( $\infty$ ).

10                   Las  $\beta$ -lactamasas utilizadas en los ensayos fueron las producidas por

Enterobacter cloacae p 99

E. coli TEM (que produce una  $\beta$ -lactamasa de factor R controlada) y

15                   Klebsiella aerogenes 1082 (es decir, K1)

23-10-74.

TABLA I

Compu- to del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)												Ratón (D.E.50/ mg/kg/dosis)		Estabilidad a la B-lactamasa P,99
	Gram-positivas						Gram-negativas						STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	
	STAPH AUREUS 604	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 3452	STAPH AUREUS 11127	E. COLI TEM 573	S. TYPHIMURUM 804	PR. MIBA BILIS 431	PR. MORGANII NCIC 235	PS. PTOCYA NEA 32/70	H. INFLUEN- ZA 1184	PR. MORGANII NCIC 235	PS. PTOCYA NEA 32/70			
1b	>250	16	1000	>250	>250	>1000	>250	>250	>250	>250	31	>1000	>50	>100	∞
2b	2	1,25	2	2	31	>250	31	31	31	62	4	125	18	>100	∞
3b	2,5	1,25	1	2	>250	>250	>250	>250	>250	>250	16	500	>50	>100	∞
4b	2,5	1,25	1	2	250	250	250	250	250	125	31	>1000	~6	>100	∞
5b	0,6	0,6	<0,5	<0,5	8	16	8	8	8	8	1	4	9,6	>100	48
10b	0,2	0,16	0,2	0,1	31	62	31	31	31	125	8	62	31	>100	44
11b	0,2	0,1	0,4	<0,5	125	125	125	125	125	16	16	125	16	>100	49
41	1,25	0,4		0,1	31	250	31	31	31	250		31			∞
12b	0,8	0,8	1,6	1,6	31	62	31	31	31	16	4	8	16		∞
7b	0,4	0,4	0,2	0,4	8	8	8	4	4	8	1	31	4		∞
29	0,4	0,4	0,4	0,4	16	125	16	31	31	31	8	16	8		∞

111-1



Ratón (D.B.50/  
mg/kg/dosis)

R. MORGA II RCTC 235	PS. PYOCYIA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la la. $\beta$ -lactamasa P,99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa KI
31	>1000		>50		$\infty$	$\infty$	14,5
4	125	16	18	>100	$\infty$	3,1	
16	500		>50		$\infty$	2,4	4,0
31	>1000	8	~6		$\infty$	2,3	2,1
1	4	1	9,6	>100	48	15,7	9,4
8	62	31			44	22	11
16	125	16			49	22	32,5
4	8	16			$\infty$	3,3	1,6
1	31	4			$\infty$	11,6	4
8	16	8					

111.1

111.1

TABLA I

Compu- sto del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo (Y/ml)								
	Gram-positivas				Gram-negativas				
	STAPH AUREUS 604	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 3452	STAPH AUREUS 11127	E.COLI 573	E.COLI TBM	S.TYPHIMURTIUM 804	PR.MIRA BILIS 431	PR.MORGA NII NCTM 235
1b	>250	16	1000	>250	>250	>1000	>250	250	31
2b	2	1,25	2	2	31	>250	31	62	4
3b	2,5	1,25	1	2	>250	>250	>250	>250	16
4b	2,5	1,25	1	2	250	250	250	125	31
5b	0,6	0,6	<0,5	<0,5	8	16	8	8	1
10b	0,2	0,16	0,2	0,1	31	62	31	125	8
11b	0,2	0,1	0,4	<0,5	125	125	125	16	16
41	1,25	0,4		0,1	31	250	31	250	
12b	0,8	0,8	1,6	1,6	31	62	31	16	4
7b	0,4	0,4	0,2	0,4	8	8	4	8	1
29	0,4	0,4	0,4	0,4	16	125	31	31	8

Ratón (D.E.50/  
mg/kg/dosis)

OLI	S. TYPHIMURIUM 804	PR. MIRA BILIS 431	PR. MORGA NII NCTC 235	PS. PYOCYA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabil: la B-la P.99
00	>250	250	31	>1000		>50		∞
50	31	62	4	125	16	18	>100	∞
70	>250	>250	16	500		>50		∞
00	250	125	31	>1000	8	~6		∞
6	8	8	1	4	1	9,6	>100	48
2	31	125	8	62	31			44
	125	16	16	125	16			49
	31	250		31				
	31	16	4	8	16			∞
	4	8	1	31	4			∞
	31	31	8	16	8			

Ratón (D.E.50/  
mg/kg/dosis)

PS. PYOCYANEA 32/70	H. INFLUENZAE ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Esta $\beta$ -I
1000		>50		$\infty$	$\infty$	
125	16	18	>100	$\infty$	3,1	
500		>50		$\infty$	2,4	
000	8	~6		$\infty$	2,3	
4	1	9,6	>100	48	15,7	
62	31			44	22	
125	16			49	22	
31						
8	16			$\infty$	3,3	
31	4			$\infty$	11,6	
16	8					

6 JUN 1974

Estabilidad a  
la  $\beta$ -lactamasa  
P.99

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
TEM

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
K1

∞	∞	14,5
∞	3,1	
∞	2,4	4,0
∞	2,3	2,1
48	15,7	9,4
44	22	11
49	22	32,5
∞	3,3	1,6
∞	11,6	4

TABLA I

Comunes to del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)										Ratón (D.E. 50/ mg/kg/(dosis))				Estabilidad a la β-lactamasa P.99		
	Gram-positivos					Gram-negativas					FR. MIRA BILIS 431	FR. JORGA NII MCTG 235	PS. PYOCYA NEA 32/10	H. INFLUEN ZA 1184		STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851
	STAPH AUREUS 504	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 0,16	STAPH AUREUS 2,5	STAPH AUREUS 0,04	STAPH AUREUS 0,01	STAPH AUREUS 0,02	STAPH AUREUS 0,4	STAPH AUREUS 0,6	STAPH AUREUS 0,6							
8e	0,16	0,16	0,6	0,6	0,6	8	8	8	6,2	16	≤ 4	≤ 125	2	6	6	18,8	
28	4	2,5	4	4	250	250	250	62	62	62	> 1000	> 1000	16	25	25	15	
14b	0,04	0,16	0,08	0,4	4	4	4	2	2	8	1,6	250	> 250	12,5	3,5	∞	
15b	0,04	0,01	0,4	0,4	62	62	62	31	31	31	31	250	62	12	> 25	35,8	
16b	0,04	0,02	0,2	0,4	62	250	250	62	62	31	8	31	1	1	25	112	
17b	0,3	0,4	0,6	0,6	16	62	62	31	31	16	8	62,5	2	3	5	∞	
18	0,6	0,6	1	< 0,5	8	16	16	8	8	16	4	> 500	16	6	3	98	

1415



36 NOV 1974

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/(osis)

PS, PYOCYANIN N.º: 32/10	H. INFILITIN ZA 1184	SRAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa KI
$\leq 125$	2	6		18,8	9,4	25,3
$>1000$	16	25		15	33	7
250	$>250$	12,5	3,5	$\infty$	104	26
250	62	12	$>25$	35,8	13,3	7,1
31	1	1	25	112	8	9
62,5	2	3	5	$\infty$	104	54
$>500$	16	6	3	98	10	7

1415

TABLA I

Compueto del Ejemplo N°m.	Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)							PR.MIRABILIS 431
	Gram-positivas				Gram-negativas			
	STAPH AUREUS 504	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 3452	STAPH AUREUS 11127	E.COLI 573	E.COLI TEM	S.TYPHIMURIUM 804	
8e	0,16	0,16	0,6	0,6	8	8	6,2	16
28	4	2,5	4	4	250	250	62	62
14b	0,04	0,16	0,08	0,4	4	4	2	8
15b	0,04	0,01	0,4	0,4	62	62	31	31
16b	0,04	0,02	0,2	0,4	62	250	62	31
17b	0,3	0,4	0,6	0,6	16	62	31	16
18	0,6	0,6	1	<0,5	8	16	8	16

23-10-74.

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/(dosis)

YPHIKURUM 4	PR. MIRA BILIS 431	PR. MORG NII RCTC 235	PS. PYOCYA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad β-lactamas P.99
6,2	16	≤ 4	≤ 125	2	6		18,8
62	62		>1000	16	25		15
2	8	1,6	250	>250	12,5	3,5	∞
31	31	31	250	62	12	>25	35,8
62	31	8	31	1	1	25	112
31	16	8	62,5	2	3	5	∞
8	16	4	>500	16	6	3	98

12/5

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/(dosis)

PS.PYOCYIA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM
$\leq 125$	2	6		18,8	9,4
$>1000$	16	25		15	33
250	$>250$	12,5	3,5	$\infty$	104
250	62	12	$>25$	35,8	13,3
31	1	1	25	112	8
62,5	2	3	5	$\infty$	104
$>500$	16	6	3	98	10



176 NOV 1974

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
P.99

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
TEM

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
K1

18,8	9,4	25,3
15	33	7
$\infty$	104	26
35,8	13,3	7,1
112	8	9
$\infty$	104	54
98	10	7





-6-

Ración (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

VEG CFC	PS. PYOCYA NEA 32/10	H. DIFLUEN EE. 1184	STAPH APREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa K1
	31	2			$\infty$	4	1,4
	31	1			17	7	11
	>1000	8	>50		$\infty$	$\infty$	30
	125	8	12,5	0,4			36
	250	31	15	>25		63	4
	>1000	62,5	20	4	33		
	>1000	31	10		31	16	

116

TABLA I

Compos to del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)							
	Gram-positivas				Gram-negativas			PR.MORGA NII NCTC 235
	STAPH AUREUS 604	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 3452	STAPH AUREUS 11127	E.COLI 573	E.COLI TEM	S.TYPHIMURIUM 804	
19b	0,3	0,3	0,6	0,6	16	31	16	0,8
22	0,08	0,04	0,16	0,3	3,1	8	1,6	0,2
23b	1,6	0,8	1,6	1,6	125	1000	250	62
30	0,16	0,08	0,1	0,2	8	250	16	16
31b	0,6	0,3	3,1	6,2	16	31	31	4
32	1,6	0,4	1,6	1,6	62	62	62	125
33	0,4	0,4	1	1	250	>250	>250	62

23-10-74.

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

-negativas

E. COLI S. TYPHIMURTIUM TEM 804		PR. MORGA NII NCTC 235	PS. PYOCYA NEA 32/70	E. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851
31	16	0,8	31	2		
8	1,6	0,2	31	1		
1000	250	62	>1000	8	>50	
250	16	16	125	8	12,5	0,4
31	31	4	250	31	15	>25
62	62	125	>1000	62,5	20	4
250	>250	62	>1000	31	10	

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
P.99

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
TEM

Estabilidad  
 $\beta$ -lactamasa  
K1

STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Estabilidad $\beta$ -lactamasa K1
>50		$\infty$	4	1,4
12,5	0,4	17	7	11
15	>25	$\infty$	$\infty$	30
20	4	33	63	36
10		31	16	4

116



Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
P.99

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactemasa  
TEM

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
K1

$\infty$	4	1,4
17	7	11
$\infty$	$\infty$	30
33	63	36
31	16	4

TABLA I

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/aosis)

Compu- to del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)										Ratón (D.E. 50/ mg/kg/aosis)				Establida R -lactam P.99			
	Gram-positivas		Gram-negativas		E. COLI		E. COLI		S. TYPHIMU- RIUM		STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	H. INFLUEN- ZA 1184	PS. PYOCYA NEA		PR. MORGÁ NII NCTC	PR. MIRA BILIS	E. COLI 851
	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	H. INFLUEN- ZA 1184	PS. PYOCYA NEA	PR. MORGÁ NII NCTC	PR. MIRA BILIS	E. COLI 851	
34b	0,8	0,1	0,4	0,4	0,4	4	8	8	4	4	4	16	<0,5	<125	8	6	>100	∞
35	0,4	0,4	0,8	1,6	8	8	8	8	4	4	8	8	2	250	8	8	>100	22
36	0,4	0,2	0,4	0,8	8	16	16	8	4	4	4	16	4	<125	8	18	>100	33
37b	0,3	0,16	0,8	1,6	8	8	8	8	12,5	16	8	8	6,2	31	31	15	0,4	65
38b	0,6	0,6	1	<0,5	16	31	31	16	16	16	16	16	4	>250	16	8	>25	76,6
39	1,25	0,6	1	1	62	62	62	62	31	31	62	62	8	500	4	8	>25	104



-6

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

ORCA NOTG	PS. PYOCYA NEA 32/10	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la R -lactamasa P.99	Estabilidad a la R -lactamasa TEM	Estabilidad a la R -lactamasa KI
5	≤ 125 250	8 8	6	>100	∞ 22	48 10	27 5
2	< 125 31 > 250 500	8 31 16 4	18 15 8	>100 0,4 >25	33 65 76,6 104	38 43 60 21	20 36 59 14

1112

TABLA I

Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)

Compues to del Ejemplo Núm.	Gram-positivas				Gram-negativas			PR.MIRA BILIS 431
	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	STAPH AUREUS	E.COLI 573	E.COLI TEM	S.TYPHIMU- RIUM 804	
	604	663	3452	11127				
34b	0,8	0,1	0,4	0,4	4	8	4	16
35	0,4	0,4	0,3	1,6	8	8	4	8
36	0,4	0,2	0,4	0,8	8	16	4	16
37b	0,3	0,16	0,8	1,6	8	8	12,5	8
38b	0,6	0,6	1	≤0,5	16	31	16	16
39	1,25	0,6	1	1	62	62	31	62

23-10-74.

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

d)

-negativas		PR. MIRA BILIS 431	PR. MORGA NII NCTC 235	PS. PYOCYA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851
8	4	16	<0,5	≤ 125	8	6	>100
8	4	8	2	250	8		
16	4	16	4	<125	8	18	>100
8	12,5	8	6,2	31	31	15	0,4
31	16	16	4	>250	16		
62	31	62	8	500	4	8	>25

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

YOCYA	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Estab $\beta$ -
70						
25	8	6	>100	$\infty$	48	
50	8			22	10	
25	8	18	>100	33	38	
31	31	15	0,4	65	43	
250	16			76,6	60	
300	4	8	>25	104	21	



6 Nov 1974

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
P.99

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
TEM

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
K1

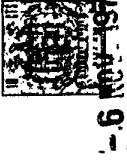
$\infty$	48	27
22	10	5
33	38	20
65	43	36
76,6	60	59
104	21	14

101

TABLA I

Ensayo de Dilución en Tubo ( $\bar{X}$ /ml)

Compuento del Ejemplo N <sup>o</sup>	Ensayo de Dilución en Tubo ( $\bar{X}$ /ml)										Ratón (D.P., 50/ mg/kg/dosis)	Estabi A-lac P	
	Gram-positivas		Gram-negativas		Gram-positivas		Gram-negativas		Gram-positivas				Gram-negativas
	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 3452	STAPH AUREUS 11127	STAPH AUREUS 573	E. COLI TIM	E. COLI TIM	S. TYPHIMURIDUM 804	PR. MIRA BILLIS 431	PR. MORGA NII NCTG 235	PS. PYOCYA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851
40	0,6	0,6	≤ 0,5	16	16	16	8	8	≤ 4	≤ 125	16	10	10
44	62	62	125	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250	250	250



Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

	PR. MORCILLA NII NGTC 235	PS. PYOCYIA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la R -lactamasa P.99	Estabilidad a la R -lactamasa TEM	Estabilidad a la R -lactamasa KI
8	≤ 4	≤ 125	16	10	104	∞	37,9	19,3
30	250	250	250		∞	∞	∞	∞

143

TABLA I

Compuesto del Ejemplo Núm.	Ensayo de Dilución en Tubo (X/ml)							PR. MIRABILIS 431
	Gram-positivas				Gram-negativas			
	STAPH AUREUS 604	STAPH AUREUS 663	STAPH AUREUS 3452	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 573	E. COLI TEM	S. TYPHIMURIUM 804	
40	0,6	0,6	≤ 0,5	≤ 0,5	16	16	8	8
44	62	62	125	125	>250	>250	250	>250

23-10-74.

/ml)

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

ativas		PR. MIRA BILIS 431	PR. MORG NII NCTC 235	PS. PYOCYA NEA 32/70	H. INFLUEN ZA 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851
E. COLI TEM	S. TYPHIMURUM 804						
16	8	8	≤ 4	≤ 125	16	10	
250	250	> 250	250	250	250		

Ratón (D.E. 50/  
mg/kg/dosis)

INFLUEN 1184	STAPH AUREUS 11127	E. COLI 851	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa P.99	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa TEM	Estabilidad a la $\beta$ -lactamasa K1
16	10		104	37,9	19,3
250			$\infty$	$\infty$	$\infty$



6 NOV 1974

Estabilidad a la  
 $\alpha$ -lactamasa  
P.99

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
TEM

Estabilidad a la  
 $\beta$ -lactamasa  
K1

104 $\infty$	37,9 $\infty$	19,3 $\infty$
-----------------	------------------	------------------



6 NOV 1974

5

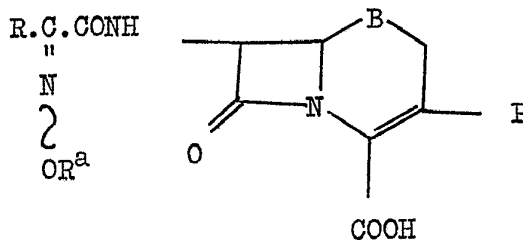
La presente solicitud, que corresponde a las presentadas en Gran Bretaña, con fecha 29 de Enero de 1.971, bajo el Número 3531/71, 1 de Octubre de 1.971, Número 45885/7 (provisionales) y 14 de Enero de 1.972, completa (cognada), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

10

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

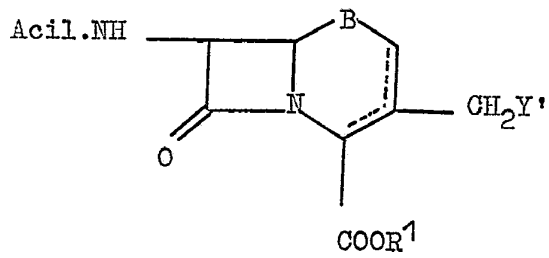
1a.- Un procedimiento para la preparación de compuestos de cefalosporina de la fórmula



23-10-74.

- 6 NOV 1974

5 (en la que R es un átomo de hidrógeno o un grupo orgánico, R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, B es >S ó >S → O, y P es un grupo -CH<sub>2</sub>Y, donde Y es el resto de un nucleófilo o un derivado del resto de un nucleófilo) y derivados no tóxicos de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



(en la que Acil es el grupo R.C.CO-, donde R y R<sup>a</sup> tienen  

$$\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OR}^a \end{array}$$

10 los significados anteriormente definidos, o un precursor del mismo, B es como se ha definido antes, R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo de bloqueo de carboxilo, Y' es un resto reemplazable de un nucleófilo y la línea de trazos que puentea las posiciones 2, 3 y 4 indica que el compuesto puede ser un compuesto cef-2-em o un  
 15 compuesto cef-3-em) con un nucleófilo; después de lo

23-10-74.



cual si es necesario o si se desea en cada caso, se lle-  
van a cabo cualesquiera de las reacciones siguientes:

(i) conversión de un precursor del grupo R.C.CO- dese-  
"  $\begin{matrix} N \\ 2 \\ OR^a \end{matrix}$

5 do en ese grupo citado, (ii) conversión de un isómero  $\Delta^2$  en el isómero  $\Delta^3$  deseado, (iii) separación de cua-  
lesquiera grupos de bloqueo de carboxilo, (iv) reduc-  
ción de un compuesto en el que B es  $>S \longrightarrow O$  para for-  
mar el compuesto correspondiente en que B es  $>S$ , (v)  
10 reducción de un compuesto en el que Y es azida para for-  
mar un compuesto de 3-aminometilo, (vi) reacción de un  
compuesto en el que Y es azida con un dipolarófilo para  
formar un compuesto que tiene un anillo de poliazol en-  
lazado con el grupo metileno de la posición 3, (vii) de-  
sacilación de un compuesto en el que Y es un grupo aci-  
15 loxi para formar un compuesto de 3-hidroximetilo, y  
(viii) acilación de un compuesto en el que Y es hidroxil  
para formar un compuesto de 3-aciloximetilo; y, final-  
mente, recuperar el compuesto deseado de la fórmula (I)  
20 o un derivado no tóxico del mismo en forma de un isóme-  
ro sin o anti o como una mezcla de isómeros que contie-  
ne al menos 75% de uno de los isómeros.

23 2ª.- Un procedimiento para la preparación  
de compuestos de cefalosporina.

23-10-74.



- 6 NOV. 1974 -

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

Esta Memoria consta de ciento cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

- 6 NOV. 1974 -

Madrid,

P. A.

Alberto de Ezaburu  
Pot. Escrit.

23-10-74.

G.D.S.

- 152 -

*pe*