



429388

P.- 58,291
3.113- 034 Ce-
phalosporin 189

Int. Cl.³ C07D 501/26 // A61K 31/545

MEMORIA DESCRIPTIVA

~~AGK; C07D~~

para solicitar PATENTE DE INVENCION

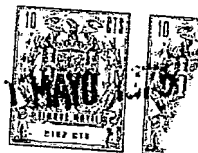
a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIBIOTICOS
DE ACIDO 7 β -[2-AMIL-2-(OXIMINO ETHERIFICADO)ACETA
MIDO]-3-CARBAMOILOXILETILCOM-3-ETI-4-CARBOXILICO"

(Clase Internacional C07D)



P.- 58.297

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos antibióticos de la serie de la cefalosporina.

Los compuestos de cefalosporina considerados en esta memoria descriptiva se nombran con referencia al "cefam" según J.Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, refiriéndose el término "cefem" a la estructura básica del cefam con un doble enlace.

Se conocen en la técnica un gran número de compuestos de cefalosporina que poseen un cierto grado de actividad antibacteriana, poseyendo estos compuestos insaturación Δ^3 y estando sustituidos ordinariamente en la posición 3 por un grupo metilo o metilo sustituido y en la posición 7 β por un grupo acilamido. En la actualidad está perfectamente reconocido que las propiedades antibióticas de un ácido cef-3-em-4-carboxílico particular están controladas predominantemente tanto por la naturaleza del grupo acilamido de la posición 7 β del mismo como por la naturaleza del sustituyente en la posición 3 que lleva el compuesto; se han realizado investigaciones considerables a fin de encontrar combinaciones de tales grupos que sean capaces de producir antibióticos con propiedades particulares.

Los antibióticos de la cefalosporina son utilizados ampliamente en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias patógenas en los seres humanos y



en los animales irracionales, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades ocasionadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos de la penicilina y en el tratamiento de pacientes sensibles a la penicilina. En un gran número de aplicaciones, es deseable emplear un antibiótico de cefalosporina que exhiba actividad tanto contra los microorganismos gram-positivos como contra los gram-negativos, y una cantidad importante de investigaciones se ha orientado al desarrollo de antibióticos mejorados de cefalosporina de amplio espectro.

La utilidad práctica de un número importante de antibióticos comerciales y experimentales de cefalosporina conocidos está limitada por su susceptibilidad relativamente alta a las β -lactamasas que son producidas por muchas bacterias. Por esta razón, una propiedad deseable de un antibiótico de cefalosporina de espectro amplio es que el mismo debería exhibir una resistencia sustancial a las β -lactamasas, con inclusión de las producidas por microorganismos gram-negativos.

Una dificultad adicional que se presenta con muchos antibióticos de cefalosporina destinados a aplicaciones terapéuticas es que aquéllos se ven sometidos a degradación in vivo. Así, se ha encontrado que un número importante de antibióticos de cefalosporina cono-

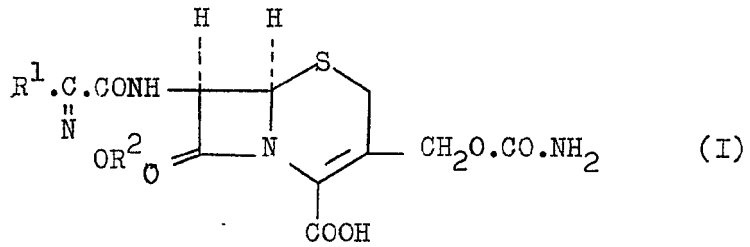


cidos presentan la desventaja de que, después de su administración, dichos antibióticos se desactivan, con frecuencia rápidamente, por la acción de las enzimas (p.ej., las esterases) presentes en el cuerpo.

5 Como resultado de estudios prolongados de numerosos compuestos de cefalosporina, se ha encontrado ahora una clase de antibióticos de cefalosporina que tienen una combinación particular de grupo acilamido en la posición 7β y sustituyente en la posición 3, combinación que confiere a los compuestos una actividad satisfactoria de amplio espectro unida a los objetivos deseados arriba descritos de una elevada estabilidad a las β -lactamasas y una estabilidad satisfactoria in vivo.
10 Estos compuestos se caracterizan por el hecho de que el grupo acilamido de la posición 7β es un grupo 2-aril-2-(oxiimino eterificado)acetamido que tiene sustancialmente la configuración sin (como se define más adelante en esta memoria) y por el hecho de que el sustituyente de la posición 3 es un grupo carbamoiloximetilo.

15 Estos compuestos pueden representarse por la fórmula general



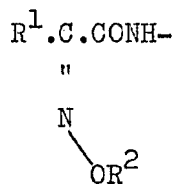


5

(en la que R^1 representa un grupo furilo, tienilo o fenilo y R^2 representa un grupo alcoholo $\text{C}_1\text{-C}_4$, un grupo cicloalcoholo $\text{C}_3\text{-C}_7$ o un grupo fenilo) y derivados no tóxicos de estos ácidos, siendo los compuestos isómeros sin o existiendo como mezclas de isómeros sin y anti que contienen al menos 90% del isómero sin. Lo más preferible es que los compuestos sean los isómeros sin esencialmente exentos de los correspondientes isómeros anti.

Los compuestos se definen como correspondiendo a la forma isómera sin (cis) en lo que se refiere a la configuración del grupo OR^2 con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria descriptiva, la configuración sin se representa estructuralmente así:

20



La configuración sin se asigna sobre la base del trabajo de Ahmad y Spenser, publicado en Can. J. Chem., 1961, 39,

25



.1340.

La expresión "no tóxico", tal como se aplica a los derivados de los compuestos de fórmula I, significa aquellos derivados que son fisiológicamente aceptables en las dosis a las que se administran. Tales derivados pueden incluir, por ejemplo, sales, ésteres biológicamente aceptables, óxidos en la posición 1 y solvatos (en especial hidratos) de los compuestos.

Las sales que se pueden formar a partir de los compuestos de la fórmula general I incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino (p. ej. sodio y potasio), sales de metal alcalino-térreo (p. ej. calcio) y sales de bases orgánicas (p.ej. procaína, feniletilbencilamina, dibenciletildiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucosamina). Las sales pueden comprender también resinatos, formados con, por ejemplo, una resina de poliestireno o una resina de un copolímero reticulado de poliestireno y divinilbenceno que contenga grupos amino o grupos amino cuaternarios.

Cuando R^1 en la fórmula general I es un grupo furilo, puede ser fur-2-ilo ó fur-3-ilo, y cuando aquél es un grupo tienilo puede ser tien-2-ilo ó tien-3-ilo. Preferiblemente, el grupo R^1 es un grupo fur-2-ilo.

Como se ha indicado arriba, el grupo R^2 en la fórmula I representa un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 4



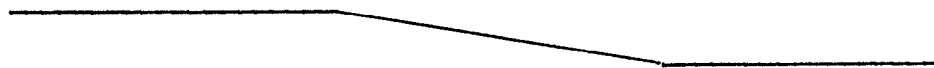
átomos de carbono, p.ej., un grupo metilo, etilo o terc-butilo; un grupo cicloalcohilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, p.ej. un grupo ciclopentilo; o un grupo fenilo.

5 Los compuestos de fórmula I y sus derivados no tóxicos, como se ha indicado arriba, poseen una combinación particularmente valiosa de propiedades, exhibiendo una gran actividad antibacteriana contra una extensa gama de organismos gram-positivos y gram-negativos. La amplitud del espectro de actividad se ve aumentada por la estabilidad particularmente alta de los compuestos frente a las β -lactamasas producidas por diversos organismos gram-negativos. Los compuestos presentan la propiedad ventajosa de poseer una estabilidad satisfactoria in vivo, particularmente frente a las esterases.

Las propiedades exhibidas por estos compuestos los hacen útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades producidas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales irracionales.

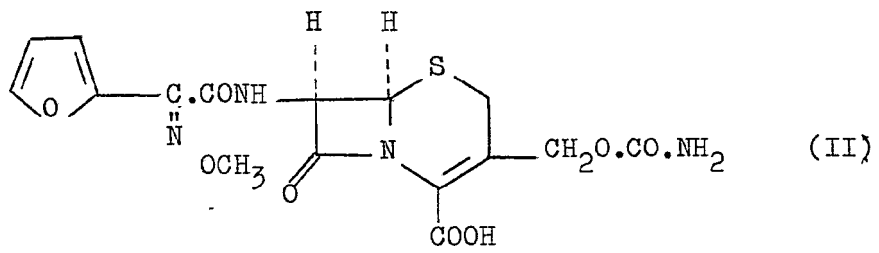
20 Un compuesto importante de fórmula I es el ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido] cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin), que tiene la fórmula

25





5



y que se prepara convenientemente en la forma de una sal de metal alcalino, especialmente la sal de sodio. Este compuesto es activo contra una extensa gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, p.ej., estafilococos, con inclusión de Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y Streptococcus vilidans, Diplococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, especies de Neisseria y Clostridia, Escherichia coli, Klebsiella, especies de Proteus y Enterobacter, como se demuestra por ensayos tanto in vitro como in vivo. El compuesto exhibe una actividad satisfactoria in vitro a niveles de inoculación tan altos como 10^7 organismos/ml, y posee una actividad particularmente elevada in vitro contra cepas de Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae y Neisseria meningitidis. El compuesto posee una estabilidad muy elevada frente a las β -lactamasas producidas por una gama de organismos gram-negativos, que se evidencia, por ejemplo, por su actividad in vitro contra diversas cepas productoras de β -lactamasas de es-

25



pecies de Escherichia, Enterobacter y Klebsiella. El compuesto es resistente a la acción de las esterazas de los mamíferos y es estable, por tanto, en los cuerpos de seres humanos y animales como se demuestra por los altos niveles de recuperación del compuesto inalterado en la orina. Adicionalmente, el compuesto proporciona altos niveles en suero subsiguientes a la administración parenteral tanto en pacientes humanos como en animales irracionales, al mismo tiempo que exhibe una baja fijación de suero.

La utilización de sales de bases muy solubles (p.ej. sales de metal alcalino tales como la sal de sodio) del compuesto es ventajosa en aplicaciones terapéuticas debido a su rápida distribución en el cuerpo después de su administración por inyección.

Se ha encontrado que el (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) existe en cierto número de formas cristalinas diferentes, con inclusión de solvatos.

La sal de sodio se prepara de un modo sumamente conveniente poniendo en contacto una solución del compuesto (II) en un disolvente orgánico polar (por ej. dimetilacetamida), una mezcla de tales disolventes, (p.ej. dimetilacetamida/acetona o dimetilformamida/alcohol desnaturalizado industrial) o en un sistema de disolventes orgáni-



co polar-acuoso (p.ej., acetona acuosa) con un ligero ex-
ceso molar de 2-etilhexanoato de sodio disuelto en un di-
solvente orgánico adecuado (p.ej., en un alcanol tal como
etanol, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo clo-
5 rado tal como cloruro de metileno, un éster tal como ace-
tato de etilo, un éter tal como dioxano), convenientemen-
te a la temperatura ambiente, y recogiendo después la sal
precipitada, si se desea después de enfriar la disolución
(p.ej., a 4°C).

10 Si se emplean disolventes sustancialmente an-
hidros en este procedimiento, se obtiene el (6R,7R)-3-car-
bamoiloximetil-7- \lceil 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \rceil -
-cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma I (isómero
sin), conteniendo este material 1,5% de agua aproxima-
15 damente. Si el sistema disolvente contiene más de aproxima-
damente 2% de agua, se obtiene la sal de la Forma II, con-
teniendo ésta por lo general aproximadamente 2% de agua.
Cuando el sistema disolvente contiene más de aproxima-
damente 60% de dioxano, se obtiene la sal de la Forma III,
20 comprendiendo este material un solvato de dioxano que con-
tiene aproximadamente 1 mol de dioxano, aún cuando se pue-
de obtener la sal de la Forma II si se utiliza un sistema
de disolvente húmedo acuoso a temperatura elevada (p. ej.,
60 a 80°C). La cristalización del (6R,7R)-3-carbamoiloxi-
25 metil-7- \lceil 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \rceil cef-3-em-



5 -4-carboxilato de sodio (isómero sin) liofilizado amorfo a partir de sistemas disolventes apropiadamente secos, sistemas que contienen agua o sistemas ricos en dioxano, produce análogamente la sal de la Forma I, Forma II ó Forma III, respectivamente.

10 La exposición de la sal de la Forma I al vapor de agua (p. ej. con un 75% de humedad relativa) ocasiona la absorción de agua adicional por la sal y hace que dicha sal experimente un cambio de forma cristalina que conduce por regla general a la sal de la Forma IV. El material resultante contiene aproximadamente 4% de agua (esto es, aproximadamente 1 mol) y se cree es un hidrato. Este cambio es reversible, de tal modo que la sal de la forma IV puede convertirse en la sal de la Forma I, por ejemplo, por secado a vacío sobre un agente desecante tal como pentóxido de fósforo. La sal de la Forma II no absorbe agua adicional cuando se expone al vapor de agua, pero puede convertirse en la sal de la Forma I por calentamiento (p. ej., durante aproximadamente 5 minutos) de una suspensión de material de la Forma II en metanol que se encuentra prácticamente a la temperatura de ebullición.

20 La sal de la Forma III obtenida por reacción del compuesto (II) y 2-etilhexanoato de sodio en sistemas disolventes ricos en dioxano como se ha descrito arriba se precipita normalmente en forma de un gel, el cual puede



secarse a vacío para dar un sólido que tiene una densidad aparente muy baja y que exhibe poca o ninguna cristalinidad. La sal de la Forma cristalina III puede obtenerse, sin embargo, por tratamiento de una solución acuosa de la sal de sodio con un exceso sustancial (p. ej., aproximadamente 8 volúmenes) de dioxano, si se desea junto con una proporción relativamente pequeña de etanol, recolección de los cristales blancos de forma de aguja resultantes, convenientemente después de enfriar a una temperatura reducida (p. ej., 4°C), lavado del producto con dioxano y secado posterior de los cristales (p. ej., a vacío a 20°C.

La sal de la Forma III es higroscópica y, por exposición al vapor de agua (p. ej., a 75% de humedad relativa) pierde todo el dioxano presente y forma el material de la Forma IV, que puede secarse después (p. ej., sobre pentóxido de fósforo) para dar la sal de la Forma I. Si se trata de este modo el material cristalino de la Forma III, el hábito cristalino del producto parece conservarse a lo largo de toda la secuencia de transformaciones. La sal de la Forma III puede convertirse también en la sal de la Forma I por calentamiento de una suspensión del material de la Forma III en metanol prácticamente a la temperatura de ebullición; esta transformación da como resultado una pérdida de cristalinidad cuando se utiliza material



de la Forma III.

Las cuatro formas del (6R,7R)-3-carbamoyloxi-
metil-7- [2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido] cef-3-em-
-4-carboxilato de sodio (isómero sin) arriba descritas se
5 caracterizan por los siguientes espectros de rayos X sobre
polvos (separaciones d, e intensidades) y datos espectros-
cópicos en el infrarrojo:

Espectros de rayos X sobre polvos

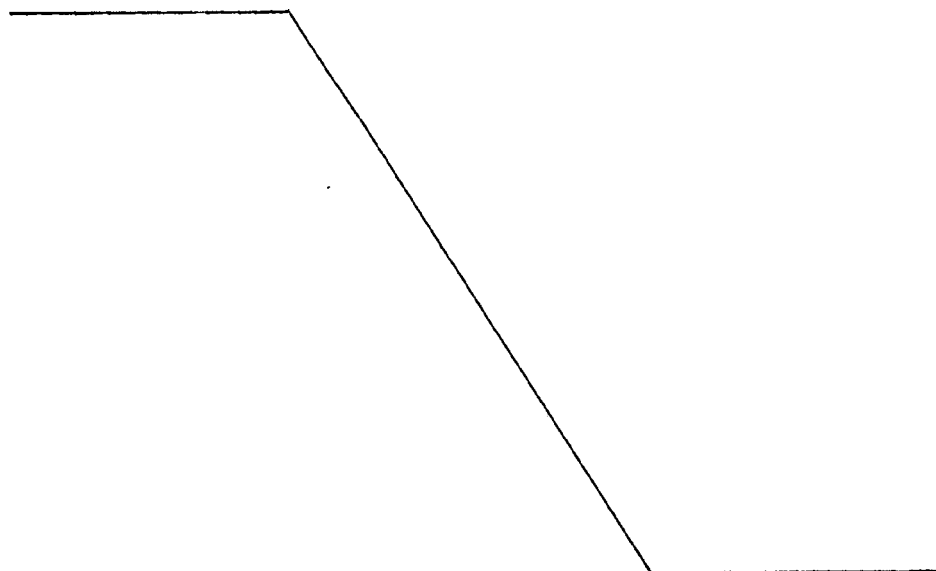
10

Cámara: Debye-Scherrer, de 114,6 mm de radio.- Radiación:
K_α del cobre = 1,5418 Å.- Intensidades (I) por comparación
visual con un patrón calibrado.

15

20

25



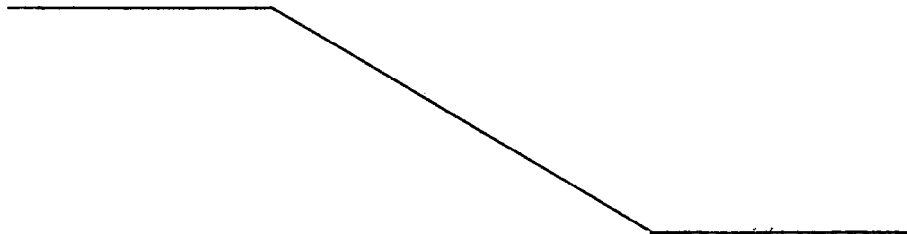


Forma I

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>	
	8,33	80	3,05	4	
5	7,44	4	2,93	14	(amplio)
	6,85	45	2,72	8) resuelto) deficien-) temente
	6,38	5	2,69	10	
	5,86	4	2,57	9	
	5,36	4	2,47	6	
10	4,82	100	2,40	10	
	4,56	35	2,35	10	
	4,36	6	2,26	4	
	4,19	40	2,20	3	
	3,95	26	2,11	8	(amplio)
15	3,82	24	2,04	3	
	3,62	28	1,94	4	
	3,47	28	1,89	5	
	3,32	10	1,82	6	(amplio)
	3,19	10	1,77	2	

20

25





Forma II

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>	
	8,78	60	3,49	14	
5	7,81	9	3,07	6	(amplio)
	6,65	25	2,91	8	
	4,68	100	(am- plio) 2,77	6	
	4,45	10	2,32	3	(amplio)
	4,20	10	2,19	2	
10	3,76	20	(am- plio) 2,08	2	

Forma III

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>	
15	14,98	60	4,29	20	
	12,95	40	4,16	100	
	10,16	20	3,81	25	(amplio)
	8,23	45	3,60	20	
20	7,52	5	3,47	5	
	6,61	65	3,32	10	
	6,08	3	3,26	30	
	5,57	20	3,13	17	(amplio)
	4,98	40	2,43	10	
25	4,73	60	2,15	15	

12 MAYO 1975

Forma IV

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
	8,85	70	3,75	35
5	7,80	6	3,10	1
	7,15	25	2,93	4
	6,01	20	2,76	12
	5,06	18	2,62	1
	4,65	100	2,41	2
10	4,30	25	2,30	3
	4,01	25		

Espectros infrarrojos

Espectrómetro: Perkin-Elmer 521, gama 4000-650 cm^{-1} , Espectros registrados para papillas con Nujol (se han excluido las bandas asociadas con el Nujol)

Forma I

	3520 d	*1590 f	1262 m	1004 m
	3460 m	1556 m	1248 m	978 m
	3370 m	1534 f	1170 m	918 d
20	3265 f	1480 m	1152 m	882 f
	1770 p.i.	1410 f	1134 d	878 p.i.
	1752 f	1400 f	1112 m	838 d
	1706 f	1338 f	1076 m	814 d
	1660 f	1328 f	1054 p.i.	790 d
25	1620 f	1284 m	*1042 f	778 d
				754 m



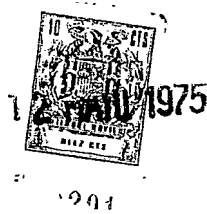
Forma II

	3526 m	1544 f	1152 m	920 d
	3492 d	1478 m	1142 m	882 m
	*3364 m	1412 f	1112 m	878 d
5	3250 m	1398 f	1080 m	840 d
	1758 f	1332 f	1058 m	818 d
	1695 f	1284 m	*1045 m	792 d
	1665 f	1268 m	1005 m	752 m
	1642 p.i.	1240 m	980 m	
10	1624 f	1172 m	954 d	

Forma III

	3465 m	1532 f	1155 m	820 d
	3415 m	1482 m	*1124 f	800 d
15	3345 m	1412 f	1078 m	790 d
	3275 m	1395 f	*1058 f	768 m
	3200 m	1326 f	1048 f	748 m
	1780 f	1285 m	1014 m	
	1702 f	1260 m	985 m	
20	1660 f	1230 m	938 d	
	1632 m	1225 m	888 m	
	1618 f	1196 d	878 f	
	1552 m	1180 m	836 d	

25



Forma IV

	3585 d	1594 f	1264 m	1008 m	788 d
	3520 d	1555 m	1240 m	980 m	752 m
	3370 m	1540 m	1172 d	956 d	
5	*3260 f	1478 m	1152 m	920 d	
	1758 f	1410 f	1114 d	882 m	
	1712 f	1400 f	1078 m	878 d	
	1664 f	1330 f	1058 m	838 d	
	1620 f	1285 m	1042 m	818 d	

10

Clave:

f = fuerte

p.i. = punto de inflexión

m = moderada

15

d = débil

* denota bandas características de cada forma cristalina

20

Si se desean sales insolubles del compuesto (1) en una aplicación particular, por ejemplo para uso en preparaciones de tipo de depósito, tales sales se pueden formar de una manera convencional, por ejemplo con aminas orgánicas apropiadas.

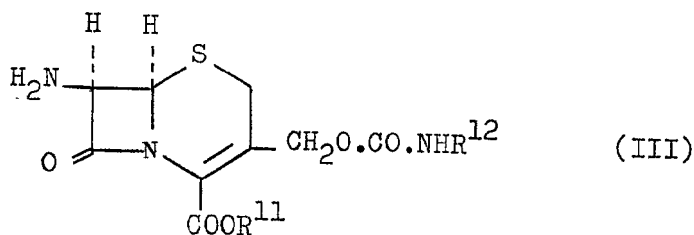
25

De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto antibió-



tico de la fórmula I (como se ha definido anteriormente en esta memoria) y derivados no tóxicos del mismo (p.ej., sales, ésteres, óxidos en posición 1 y solvatos), caracterizado porque un compuesto de la fórmula general

5



10

(en la que R¹¹ es hidrógeno o un grupo bloqueante del grupo carboxilo, p.ej., el resto de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o de un fenol, silanol o estannanol formador de éster, o un grupo anhídrido simétrico o mixto derivado de un ácido apropiado y R¹² es hidrógeno o un grupo protector en N, p.ej., un grupo acilo, en especial un grupo alcanóilo inferior tal como acetilo, un grupo alcanóilo inferior sustituido con halógeno tal como mono-, di- o tri- cloroacetilo, o un grupo clorosulfonilo) o una sal de adición de ácido formada, por ejemplo, con un ácido mineral tal como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico o un ácido orgánico tal como los ácidos metanosulfónico o toluen-p-sulfónico o un derivado sililado en N del mismo se hace reaccionar con un

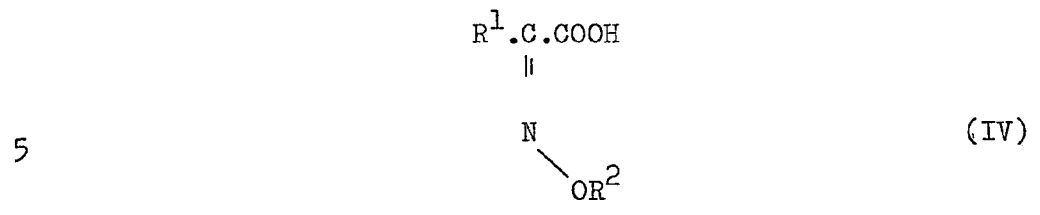
15

20

25



agente de acilación correspondiente al ácido.



(en donde R¹ y R² tienen los significados antes definidos) y después se eliminan cualesquiera grupos protectores.

Los derivados no tóxicos de los compuestos de la fórmula I se pueden formar de cualquier manera conveniente, por ejemplo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, se pueden formar sales de bases por reacción del ácido de cefalosporina con 2-etilhexanoato de sodio o de potasio. Pueden formarse derivados de tipo éster biológicamente aceptables utilizando agentes esterificantes convencionales. Se pueden formar óxidos en la posición 1 por tratamiento del sulfuro de cefalosporina correspondiente con un agente oxidante apropiado, por ejemplo con un perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico, o con hipoclorito de terc-butilo convenientemente en presencia de una base débil tal como piridina.

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar convenientemente por condensación de un compuesto



de la fórmula III con un agente de acilación que comprende una haluro de ácido, en particular un cloruro o bromuro de ácido, correspondiente al ácido (IV). Tal acilación se puede efectuar a temperaturas comprendidas entre -50 y +50°C, preferiblemente entre -20 y +30°C. La acilación se puede efectuar en medios acuosos o no acuosos.

La acilación con un haluro de ácido puede efectuarse en presencia de un agente de fijación de ácido (p. ej., una amina terciaria tal como trietilamina o dimetilaminina, una base inorganica tal como carbonato de calcio o bicarbonato de sodio, o un oxirano, preferiblemente un óxido de alcoholeno en la posición 1,2, tal como óxido de etileno u óxido de propileno) que sirve para fijar el haluro de hidrógeno liberado en la reacción de acilación.

La forma de ácido libre de un compuesto de la fórmula IV puede utilizarse por sí misma como agente de acilación. Tales acilaciones se llevan a cabo deseablemente en presencia de, por ejemplo, una carbodiimida tal como N,N'-dietil-, dipropil- ó diisopropilcarbodiimida, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, ó N-etil-N'- γ -dimetilaminopropilcarbodiimida ; un compuesto de carbonilo tal como carbonildiimidazol; o una sal de isoxazolinio tal como N-etil-5-fenilisoxazolinio-3'-sulfonato ó N-terc.butil-5-metilisoxazolinio perclorato. La reacción de condensación se lleva a cabo deseablemente en un medio de reacción anhi-



dro, p.ej., cloruro de metileno, dimetilformamida o acetoni-
nitrilo.

5 La acilación se puede efectuar también con otros
derivados formadores de amidas del ácido libre (IV) tales
como, por ejemplo, un anhídrido simétrico o un anhídrido
mixto, p.ej., con ácido piválico o formado con un haloformi-
miato tal como un haloformiato de alcohol inferior. Los
anhídridos mixtos o simétricos pueden generarse in situ.
Así, por ejemplo, puede generarse un anhídrido mixto uti-
lizando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. Se
10 pueden formar también anhídridos mixtos con ácidos de fós-
foro (por ejemplo ácidos fosfóricos o fosforosos), ácido
sulfúrico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos (por
ejemplo, ácido p-toluensulfónico).

15 Cualquier grupo bloqueante que sustituya el
grupo carboxilo de la posición 4 de los compuestos de las
fórmulas III, es deseablemente un grupo que pueda elimi-
narse con facilidad después de la acilación y ventajosa-
mente es un grupo que contiene de 1 a 20 átomos de carbo-
20 no. Los grupos carboxilo bloqueados adecuados son bien co-
nocidos en la técnica, incluyéndose una lista de grupos
representativos en la Patente de Bélgica antes mencionada
de los mismos autores Núm. 783.449. Los grupos carboxilo
bloqueados preferidos incluyen grupos aril-alcoxi infe-
25 rior-carbonilo tales como p-metoxibenciloxycarbonilo,



12 MAR 1975

p-nitrobenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos
alcoxi inferior-carbonilo tales como terc.butoxicarbonilo;
y grupos haloalcoxi inferior-carbonilo tales como 2,2,2,-
-tricloroetoxicarbonilo. El grupo bloqueante del carboxi-
5 lo puede separarse subsiguientemente por cualquiera de los
métodos apropiados que se describen en la bibliografía;
así, por ejemplo, es aplicable en muchos casos la hidrólisis
catalizada por ácidos o por bases, al igual que lo son
las hidrólisis catalizadas enzimáticamente.

10 Los grupos R¹² de bloqueo en N pueden separarse
después de la acilación por métodos convencionales, por
ejemplo por hidrólisis.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.
Todas las temperaturas están expresadas en °C. Los puntos
15 de fusión se determinaron en un bloque Kofler.

A) PREPARACION DE LAS MATERIAS DE PARTIDA

Preparación 1

20 a) (6R,7R)-7-(tien-2-ilacetamido)-3-tricloroacetilcarba-
moiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Se añadió isocianato de tricloroacetilo (13,2
g, 70 milimoles) a una suspensión agitada de (6R,7R)-3-hi-
droximetil-7-(tien-2-ilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de
25 difenilmetilo (26,0 g, 50 milimoles) en acetona anhidra



(600 ml) a 20°. El sólido se disolvió con rapidez y, después de haber agitado la mezcla a 20° durante 1 hora, se enfrió la misma durante 1 hora y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con éter para dar el compuesto del título (33,1 g, 93%), p.f. 183 a 184°; $[\alpha]_D^{21} + 24^\circ$ (c 0,95 en SODM); $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 235 nm (ϵ 14.500) y λ_{inf} 256 nm (ϵ 8.820).

Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

b) Sal de (6R,7R)-7-amino-3-tricloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con el ácido toluen-p-sulfónico.

Se añadió piridina anhidra (31 ml, 0,384 moles) a una solución de pentacloruro de fósforo (20 g, 96 milimoles) en diclorometano seco (300 ml.) a 3°. La suspensión se agitó durante 10 minutos a 3° y se añadió (6R,7R)-7-(tieno-2-ilacetamido)-3-tricloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato (22,5 g, 32 milimoles); la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 2° durante 1 hora. La solución oscura se vertió lentamente sobre una mezcla anhidra y fría (a 0°) de metanol (80 ml) y diclorometano (200 ml), manteniéndose la temperatura por debajo de 5°. Se dejó que la temperatura de la solución se elevase a 23° y, después



12 MAYO 1975

de agitar la solución a esta temperatura durante 1 hora, se añadió agua (200 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido sulfúrico 2N, con agua, con bicarbonato de sodio y con agua de nuevo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a vacío. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo y se añadió una solución de ácido toluen-p-sulfónico monohidratado (6,0 g, 31,5 milimoles) en acetato de etilo. Las soluciones reunidas (aproximadamente 350 ml) se vertieron en éter dietílico (aproximadamente 1 litro) y el sólido resultante se separó por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (17,2 g, 72%), p.f. 150 a 153°; $[\alpha]_D^{21} + 7,5^\circ$ (c 0,82 en SODM); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ 263 nm (ϵ 7.600) y $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 267 nm (ϵ 7.350). Los datos de infrarrojos, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

La evaporación del filtrado y la trituración del residuo con etanol proporcionó el material de partida que no había reaccionado (3,2 g, 14,2 %).

c) Sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con el ácido toluen-p-sulfónico.

La sal de (6R,7R)-7-amino-3-tricloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con el ácido toluen-p-sulfónico (17,2 g, 22,7 milimoles) se di-



solvió en una mezcla de metanol anhidro (900 ml) y cloruro de acetilo (45 ml) y se dejó en reposo a 20° durante 5 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida dió un aceite que se disolvió en diclorometano. Esta solución se agitó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se lavó luego con agua. Se añadió ácido toluen-p-sulfónico monohidratado (4,3 g, 22,7 milimoles) y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en isopropanol caliente (aproximadamente 150 ml) y la solución se vertió en éter diisopropílico (aproximadamente 600 ml). El sólido precipitado se separó por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título (8,9 g, 64%), p.f. 110 a 112°; $[\alpha]_D^{21}$ -14° (c 1,0 en CHCl₃); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{EtOH}}$ 259 nm (ϵ 6.120) y $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 227 nm (ϵ 15.800).

Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

Preparación 2

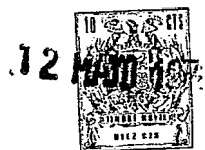
Sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con ácido toluen-p-sulfónico.

Una suspensión agitada de pentacloruro de fósforo (156 g, 0,75 moles) en diclorometano seco (1,5 litros) se enfrió en un baño de hielo y se trató con piridina (60,5

121240-187



,ml, 0,75 moles) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla permaneciese a aproximadamente 20 a 25°. La mezcla se agitó y se enfrió a 8°, después de lo cual se añadió (6R,7R)-7-(tien-2-il)acetamido-3-tricloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo
5 (354,5 g, 0,5 moles) en porciones durante 10 minutos. Se agitó la mezcla a aproximadamente 8° durante 1,75 horas y luego se añadió, durante 10 minutos, a una mezcla agitada de butano-1,3-diol (225 ml, 2,5 moles) y diclorometano
10 (500 ml) previamente enfriada a -20°, de tal modo que la temperatura de la mezcla se mantuvo dentro del intervalo de -15 a -20°. Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla se agitó a aproximadamente -10° durante 20 minutos. Se añadió agua (1 litro) y se agitó la mezcla de dos fases
15 durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml), y las fases orgánicas se lavaron sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (1 litro), se reunieron y se evaporaron para dar una goma de color pardo. La goma se disolvió en metanol (3,6 litros) y esta solución se
20 agitó y se trató con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1,2 litros) durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 20° durante 1,5 horas y se separó por filtración una pequeña cantidad de un sólido de color pardo. El filtrado de color amarillo
25 se concentró a vacío (temperatura del baño no mayor de



40°) hasta aproximadamente 1,5 litros, y se añadió agua
(1,5 litros). La suspensión resultante se refrigeró duran-
te 1 hora , y el sólido amarillo se separó por filtración,
se lavó bien con agua, se filtró a la trompa hasta dejar-
lo lo más seco posible, y se secó a vacío a 40° durante 24
5 horas. El sólido grasiento así obtenido, seguido por ácido
toluen-p-sulfónico monohidratado (81 g, 0,425 moles), se
añadió a cloroformo agitado (2 litros). Al cabo de varios
minutos comenzó a cristalizar la sal del ácido toluen-p-
10 sulfónico. Se continuó la agitación durante 30 minutos
más, después de lo cual el agua se separó azeotrópicamen-
te a vacío con reposición continua del cloroformo a fin
de mantener un volumen de 2 litros. La suspensión se refri-
geró durante una noche y el producto se separó por filtra-
15 ción, se lavó la suspensión espesa con cloroformo (2 x 250
ml), se filtró de nuevo, se lavó por desplazamiento con
cloroformo (250 ml) y se secó a vacío a 40° para dar el
compuesto del título en forma de un sólido cristalino de
color blanquecino (237,8 g, 74,1%); $\lambda_{\text{máx}}$ (EtOH) 262 nm
20 (ϵ 7.250); el espectro R.M.N. ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) indicaba la pre-
sencia de 0,25 moles de cloroformo.

Preparación 3

25 Acido (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carbo-
xílico.



La sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetil-
cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con el ácido to-
luen-p-sulfónico (300,0 g, 0,44 moles), solvatada con apro-
ximadamente 0,6 moles de cloroformo, se añadió en porcio-
5 nes durante 30 minutos a una mezcla agitada de ácido tri-
fluoroacético (300 ml) y anisol (300 ml), sumergida en un
baño de agua a 20°. La temperatura de la mezcla se elevó
de 23 a 28° durante los primeros 20 minutos, pero descen-
dió de nuevo a 26° hacia el final de la adición. La solu-
10 ción de color amarillo dorado se agitó durante 1 hora, des-
cendiendo la temperatura a 21°, y se añadió luego a una
mezcla agitada de acetato de etilo (1,5 litros) y agua (1,5
litros) sumergida en un baño de hielo. El pH de la mezcla
agitada se ajustó a 3,8 durante 10 minutos con solución de
15 amoníaco (densidad relativa 0,880), elevándose la tempera-
tura a 38°. La suspensión se agitó y se enfrió a 10° du-
rante 1,25 horas, filtrándose después. El sólido cremoso
se lavó con agua (750 ml) y con acetato de etilo (4 x 200
ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título
20 (115,6 g, 96,2%); $\lambda_{\text{máx}}$ (en fosfato de pH 6) 265 nm (ϵ
7.750); pureza por CLPE (cromatografía líquida a presión
elevada), 99,7%.

Los datos microanalíticos confirmaron que la
estructura era del compuesto del título.

25 Preparación 4



a) Acido (6R,7R)-7-(R-5-benzoilamino-5-carboxipentanamido)-3-hidroxi-
metilcef-3-em-4-carboxílico.

Una solución agitada de sal monopotásica del
5 ácido (6R,7R)-7-(R-5-amino-5-carboxipentanamido)-3-hidro-
ximetilcef-3-em-4-carboxílico (pureza aproximada, 67%)
(62,00 g, aproximadamente 100 milimoles) en agua (300 ml)
se enfrió a +5° y se trató con una solución de cloruro de
benzoílo (17,4 ml, 150 milimoles) en acetona (200 ml) du-
10 rante 25 minutos. El pH de la mezcla de reacción se man-
tuvo entre 8,2 y 8,5 por medio de la adición controlada
de ortofosfato tripotásico acuoso al 30% peso/vol. La mez-
cla se agitó durante 10 minutos más y se cubrió después
con acetato de etilo (140 ml), tras de lo cual se bajó el
15 pH a 5,6 con ácido ortofosfórico. Se separaron las capas
y se lavó la porción acuosa con más acetato de etilo (2
x 400 ml). La porción acuosa se diluyó con agua (2 litros),
se cubrió con acetato de etilo (2 litros) y el pH de la
mezcla agitada se llevó a 2,0 con ácido ortofosfórico. Se
20 separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con más
acetato de etilo (3 x 1500 ml). Los extractos reunidos se
lavarón con salmuera saturada (800 ml), se secaron, y se
concentraron a vacío hasta alcanzar un volumen de 300 a
400 ml. La suspensión espesa resultante se agitó con éter
25 (2 litros) durante 20 minutos y se filtró después. El só-

10
12 MAYO 1975
R89203

lido recogido se lavó con éter (2 x 250 ml) y se secó a
vacío (1 mm) para dar el compuesto del título en forma de
un sólido blanco (54,95 g, 88,6% peso/peso), $[\alpha]_D^{20} +$
74° (c 1,00, dioxano); $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 231 nm
5 (E_{1 cm}^{1%} 275), 266 nm (inflexión, E_{1 cm}^{1%} 145). El espectro
R.M.N. (Me₂SO- d₆) mostró la presencia de aproximadamen-
te 20% de impurezas de lactona, así como acetato de etilo
(aproximadamente 0,4 moles).

10 b) Sal monosódica del ácido (6R,7R)-7-(R-5-benzoilamino-
-5-carboxipentanamido)-3-cloroacetilcarbamoiloximetilcef-
-3-em-4-carboxílico.

El producto de (a) arriba indicado (25,46 g)
15 se trató con una solución de isocianato de cloroacetilo
(9,00 g, 75 milimoles) en acetona seca (92 ml). La solu-
ción resultante se agitó durante 25 minutos a aproxima-
mente 20°, después de lo cual se enfrió a aproximadamente
5° durante 5 minutos y se trató con una solución de 2-
20 -etilhexanoato de sodio (8,47 g, 51 milimoles) en acetona
(51 ml). La suspensión cristalina se agitó a aproximadamen-
te 5° durante 5 minutos, y el sólido se recogió por filtra-
ción, se lavó con acetona (80 ml) y éter (250 ml), y se se-
có después a vacío (1 mm) para dar el compuesto del título
25 (27,23 g, 107,0% peso/peso), $[\alpha]_D^{20} +72,0°$ (c, 1,00,



12

NaHCO₃ acuoso al 3%); λ máx (tampón de pH 6) 227 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 249), 261 nm (inflexión, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 105). El espectro R.M.N. (Me₂SO-d₆) mostró la presencia de aproximadamente 35% de impurezas de lactona y cloroacetamida (aproximadamente 1,0 moles).

c) Acido (6R,7R)-7-amino-3-cloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico.

Una suspensión del producto de (b) arriba obtenido (24,77 g), en cloruro de metileno seco (320 ml) bajo nitrógeno se enfrió a aproximadamente 10° con agitación. Se añadió piridina (17,60 ml, 218,0 milimoles), y a continuación diclorodimetilsilano (16,80 ml, 139,2 milimoles), y la suspensión de color pardo pálido se agitó a aproximadamente 20° durante 20 minutos y se enfrió luego a -17°. Se agregó pentacloruro de fósforo (10,84 g, 52,0 milimoles), y la mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre -17 y -23° durante 2 horas. Se añadió piridina (6,48 ml, 80,4 milimoles), y la mezcla se añadió a metanol (104 ml + lavados de 20 ml, previamente enfriado a -35°) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla agitada no excediera de -10°. Se dejó que la solución agitada alcanzase +2° durante 25 minutos, después de lo cual se añadió agua (88 ml), y el pH de la mezcla se llevó de 0,6 a 3,8 con solución de amoníaco acuoso (densidad relativa



'0,880). La mezcla de dos fases resultante que contenía un sólido precipitado se refrigeró durante 1 hora y se filtró después. El sólido se lavó sucesivamente con metanol acuoso al 50% vol/vol (100 ml), metanol (80 ml), y cloruro de metileno (40 ml), después de lo cual se secó a vacío (1 mm) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (6,86 g, 27,7% peso/peso), $[\alpha]_D^{19} +48^{\circ}$ (c 1,04, Me₂SO); $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 237,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 149), 261,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 145).

10

B) EJEMPLOS

Ejemplo 1

a) (6R,7R)-3-carbamoiioximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxi-iminoacetamido 7cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin)

15

Método (i)

Se disolvió la sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiioximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con ácido toluen-p-sulfónico bruto, obtenida a partir del compuesto correspondiente de 3-tricloroacetilcarbamoiioximetilo (25,0 g, 0,33 moles) en una mezcla de acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó en un evaporador rotativo para dar

25

12 MAY 1975

(6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (11,5 g, 0,262 moles, 77%) en forma de una espuma.

5 Se añadió ácido 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (5,32 g, 0,312 moles) en diclorometano seco (100 ml) a una solución de esta amina en diclorometano (50 ml) enfriada a 3º, seguido 10 minutos después por una solución de DL-diciclohexilcarbodiimida (6,5 g, 0,312 moles) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se
10 agitó en un baño de hielo durante 45 minutos, durante cuyo tiempo se separó por cristalización un sólido (presumiblemente N,N'-diciclohexil-urea). Se separó este sólido por filtración y se desechó, y el filtrado se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua, se secó
15 sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con etanol para dar un producto bruto (10,6 g) que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 kg). La elución con acetona al 10% en dicloro-
20 metano eliminó las impurezas no polares, y las fracciones eluidas con acetona al 20% en diclorometano dieron el compuesto del título (4,8 g, 31%), p.f. 199 a 202º; $[\alpha]_D^{21} + 14^\circ$ (c, 1,0 en SODM); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 277 nm (ϵ 19.600) y $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 270 nm (ϵ 17.900).

25 Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto



del título.

Método (ii)

5 Se añadió trietilamina (1,86 g, 18,4 milimoles)
a una solución en diclorometano (35 ml) de ácido 2-(fur-2-
-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (3,1 g, 18,4 mili-
moles). Después de enfriar esta solución en un baño de hie-
lo durante 5 minutos, se añadieron cloruro de oxalilo
10 (1,57 ml, 18,4 milimoles) y una gota de N,N-dimetilformami-
da. Al cabo de 0,5 horas se eliminó el disolvente a pre-
sión reducida y el residuo sólido se secó durante 1 hora a
vacío. Se añadió éter anhidro (150 ml) para disolver el
cloruro de ácido que se había formado, y se separó por fil-
15 tración el clorhidrato de trietilamina insoluble (2,5 g).
Se evaporó el éter en un evaporador rotativo, y el residuo
aceitoso se redisolvió en diclorometano.

Se disolvió sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamilo-
ximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con ácido
20 toluen-p-sulfónico (8,9 g, 14,7 milimoles) en diclorometano
anhidro. Esta solución se agitó con solución acuosa de
bicarbonato de sodio, se lavó con agua, y se secó sobre sul-
fato de magnesio. A esta solución de la amina libre se aña-
dieron la solución en diclorometano de cloruro de 2-(fur-2-
25 -il)-2-metoxiiminoacetilo (isómero sin) y óxido de propile-



no (5 ml). Al cabo de 10 minutos se separó por filtración un sólido cristalino (1,1 g), el cual se identificó subsiguientemente como la sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoyloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con ácido clorhídrico. El filtrado se lavó con ácido sulfúrico 2N, agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua, y se secó sobre sulfato de magnesio, evaporándose después a sequedad para dar el compuesto del título (2,5 g, 30,5%), semejante en propiedades físicas al producto del Método (i) anterior.

b) (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- β -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (20 ml) a una mezcla de anisol (5 ml) y (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- β -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) (4,7 g, 8 milimoles) que se había enfriado en un baño de hielo. El matraz se sacudió de vez en cuando durante los 10 minutos siguientes para asegurarse de la disolución completa del sólido. Se retiró luego el matraz del baño de hielo, y se separó el exceso de ácido trifluoroacético en un evaporador rotativo. La trituración del residuo con



acetato de etilo (5 ml) dió el ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (3,3 g, 94%) en forma de un sólido que se separó por filtración y se lavó con éter dietílico.

El ácido libre se disolvió en acetona y se añadió un ligero exceso de 2-etilhexanoato de sodio en acetona (8,0 ml de una solución molar). Una vez que se hubo agitado la mezcla de reacción a 0° durante 2 horas, se separó por filtración la sal del título (2,3 g, 73%). Esta se reunió con otra carga de la sal del título (0,8 g) y se purificó por lavado de una solución acuosa (250 ml) con éter (2 x 100 ml, 1 x 50 ml). Se liofilizó la solución acuosa para dar el (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-

-2-metoxiiminoacetamido-7-cef-3-em-4-carboxilato de sodio (Isómero sin) (2,66 g), $\alpha_D^{21} +73,5^\circ$ (c 1,06 en Me₂SO); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH}}$ 274 nm (ϵ 16.500); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 3450, 3330, 3250, (NH, NH₂ y H₂O), 1752 (azetidín-2-ona) y 1652 y 1600 cm⁻¹ (carboxilato); τ (Me₂SO-d₆) 0,24 (d, J8Hz, CONH), 2,12 (d, J2Hz, furil C₅-H), 3,25 y 3,30 (m, furil C₃-H y C₄-H), 3,44 (s ancho, CONH₂), 4,34 (dd, J 5 y 8Hz, C₇-H), 4,92 (d, J4, 5Hz, C₆-H), 5,15 (c, J13Hz C₃-CH₂), 6,07 (s, NOCH₃) y 6,58 (c, J 18Hz, C₂-H₂)
 (Encontrado: C, 42,0; H, 3,8; N, 12,1; S, 7,2
 C₁₆H₁₅N₄NaO₈S. 0,5 H₂O (455,37) requiere C, 42,2;



H, 3,5; N, 12,3 y S, 7,0%).

Ejemplo 2

Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-2-(fur-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

Una mezcla agitada de N,N-dimetilacetamida (75 ml), acetonitrilo (75 ml), trietilamina (42 ml, 0,3 moles) y ácido (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico (16,40 g, 0,06 moles) se sumergió en un baño de hielo y se añadió agua (10 ml). La mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre 0 y 2° durante 45 minutos, disolviéndose el sólido lentamente para dar una solución amarilla.

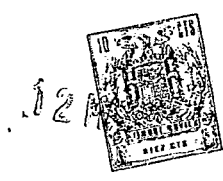
Mientras tanto, una suspensión agitada de pentacloruro de fósforo (14,99 g, 0,072 moles) en diclorometano seco (150 ml) se enfrió a 0°, y se añadió N,N-dimetilacetamida (27,5 ml). La solución resultante se enfrió de nuevo a -10°, y se añadió ácido 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) (12,17 g, 0,072 moles). La mezcla se agitó a -10° durante 15 minutos y se añadió hielo triturado (35 g). Se agitó la mezcla a 0° durante 10 minutos, después de lo cual se añadió la fase inferior de diclorometano durante 10 minutos a la solución de cefalosporina preparada arriba, enfriada a -10° a fin de que la temperatura de reacción se elevase de manera uniforme y conti-



nua hasta 0°. La mezcla se agitó a temperatura comprendida entre 0 y 2° durante 1 hora, después de lo cual se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la temperatura de reacción se elevase a 20° durante 1 hora. Se añadió
5 luego lentamente la mezcla de reacción a ácido clorhídrico 2N (100 ml) diluido con agua fría (1,15 litros) a 5°. El pH de la mezcla de dos fases se ajustó por debajo de 2 con ácido clorhídrico 2N (10 ml), y la mezcla se agitó y se reenfrió a 5°. El sólido que precipitó se filtró, se
10 lavó con diclorometano (100 ml) y con agua (250 ml), y se secó a vacío a 40° durante una noche para dar el compuesto del título (22,04 g, 86,6%), $\left[\alpha \right]_D^{20} +58^\circ$ (c 1,08, Me₂SO);
 λ máx (tampon de fosfato de pH 6) 274 nm (ϵ 17.500);
 ν máx (Nujol) 3480, 3440, 3367, 3255 y 3133 (NH y NH₂
15 unidos), 2725 y 2590 (CO₂H), 1760 (azetidín-2-ona), 1728, 1712 y 1698 (CONH₂ y CO₂H), 1655 y 1530 cm⁻¹ (CONH); τ (Me₂SO-d₆) 0,25 (d, J 8 Hz; CONH), 2,18 (s, furil C₅-H), 3,28 y 3,4 (m, furil C₄-H y C₃-H), 3,42 (s, CONH₂), 4,19 (dd, J 8 y 5 Hz; C₇-H), 4,80 (d, J 5 Hz; C₆-H), 5,06 y
20 5,39 (c, J 13 Hz; C₃-CH₂), 6,09 (s; NOCH₃), 6,44 (c aplastado; C₂-H₂), y 7,99 (0,03 moles) de CH₃CON(CH₃)₂.

Ejemplo 3

25 a) Sal de monoquinolinio del ácido (6R,7R)-7-(R-5-benzoilamino-5-carboxipentanamido)-3-hidroximetilcef-3-em-4-car-



boxílico, monohidratada.

Una solución agitada de sal monopotásica del ácido (6R,7R)-7-(R-5-amino-5-carboxipentanamido)-3-hidro-
5 ximetilcef-3-em-4-carboxílico (18,45 g, 30 milimoles) en agua (93 ml) se enfrió a temperatura comprendida entre 0º y 5º (baño de mezcla agua-hielo) y se trató con una solución de cloruro de benzoílo (5,19 ml, 45 milimoles) en acetona (63 ml) durante 25 minutos. El pH de la mezcla de
10 reacción se mantuvo en 8,5 (\pm 0,1) por medio de la adición controlada de ortofosfato tri-potásico acuoso al 30% peso/vol (aproximadamente 100 ml). Se agitó la mezcla durante 5 minutos más, se cubrió con acetato de etilo (150 ml) y el pH se rebajó luego a 5,6 con ácido ortofosfórico. Se
15 separaron las capas y se lavó la porción acuosa con acetato de etilo adicional (2 x 300 ml). Los lavados reunidos se extrajeron con agua (200 ml). La porción acuosa y los lavados reunidos se diluyeron con agua (600 ml), se cubrieron con acetato de etilo (600 ml), y el pH de la mezcla
20 agitada se llevó a 2,0 con ácido ortofosfórico. Se separó la capa orgánica y se añadió quinoleína (10,64 ml, 45 milimoles) en acetato de etilo (25 ml), con agitación, para dar un precipitado blanco. La porción acuosa se extrajo con una cantidad adicional de acetato de etilo (3 x 300
25 ml) y se añadieron estas porciones a la suspensión que

12 MAR 1974

contenía quinoleína. La mezcla se agitó durante 1 hora a aproximadamente 180 y se concentró después a vacío a aproximadamente 500 ml. Se añadió éter (900 ml), con agitación y, después de 30 minutos se recogió el sólido por filtración, se lavó con éter (5 x 200 ml) y se secó a vacío (1 mm) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (19,20 g, 104,1% peso/peso), $[\alpha]_D^{18} + 78^\circ$ (c, 1,00, dioxano); $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 258 nm (inflexión, $E_1^{1\%}$ cm 185). Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título que contenía aproximadamente 15% de impurezas de lactona y cantidades traza de éter y acetato de etilo.

b) Sal de monoquinolinio del ácido (6R,7R)-7-(R-5-benzoilamino-5-carboxipentanamido)-3-tricloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico.

El producto de (a) arriba indicado (4,24 g, equivalente a 7 milimoles) se trató con dioxano seco (100 ml) en el que se disolvió parcialmente. Se añadió isocianato de tricloroacetilo a la mezcla agitada (2,90 ml, 24,5 milimoles). La solución resultante se agitó durante 30 minutos, y se clarificó después por filtración y se evaporó a vacío para dar un material alveolar amarillo. Se disolvió éste en acetona (aproximadamente 10 ml) y se vertió en éter isopro-



12 MAR 1976

5 pílico agitado (aproximadamente 100 ml). El precipitado blanco resultante se recogió por filtración y se secó a vacío (1 mm) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (6,26 g, 147,8% peso/peso). Los datos de R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título e indicaron también la presencia de lactona (aproximadamente 22%), éter isopropílico (0,75 moles), dioxano (0,2 moles), y una pequeña cantidad de acetona.

10 c) Acido (6R,7R)-7-amino-3-tricloroacetilcarbamoiloxime-tilcef-3-em-4-carboxílico.

15 Una solución del producto de (b) anterior (4,77 g, equivalentes a 6 milimoles) en cloruro de metileno seco (40 ml), en atmósfera de nitrógeno, se enfrió a aproximadamente 10° con agitación. Se añadieron piridina (2,20 ml, 27,3 milimoles) y a continuación diclorodimetilsilano (2,10 ml, 17,4 milimoles), y la solución parda se agitó a aproximadamente 17° durante 20 minutos y se enfrió después a -17°. Se añadió pentacloruro de fósforo (1,355 g, 6,5 milimoles) y la mezcla se agitó a aproximadamente -16° durante 2 horas. Se añadió piridina (0,81 ml, 10 milimoles) y la mezcla se vertió sobre metanol (13 ml +lavados de 2,5 ml, preenfriados a -35°) a una velocidad tal que la temperatura de la solución agitada no

20

25



excediera de -10° . Se dejó que la solución agitada alcan-
zase $+9^{\circ}$ durante 25 minutos, se añadió luego agua (11 ml)
y el pH de la mezcla se llevó de 0,3 a 3,8 con solución
de amoníaco (densidad relativa 0,880). La mezcla de dos
5 fases resultante que contenía un sólido precipitado se re-
frigeró durante 1 hora y se filtró a continuación. El só-
lido se lavó sucesivamente con metanol acuoso al 50% vol/
vol (12 ml), metanol (10 ml) y cloruro de metileno, (5 ml)
y se secó después a vacío (1 mm) para dar el compuesto del
10 título en forma de un polvo de color crema (1,22 g, 25,6%
peso/peso), $[\alpha]_{D}^{25} + 44^{\circ}$ (c, 1,02, Me₂SO); $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón
de pH 6) 240 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} 133$), 263 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} 140$). Los datos
de R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compues-
to del título.

15

d) Acido (6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7- β -(fur-2-il)-2-me-
toxiiminoacetamido β cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

Se disolvió pentacloruro de fósforo (4,5 g,
20 21,5 milimoles) en cloruro de metileno seco (90 ml) y se
enfrió con agitación a -15° . Se añadió lentamente N,N-dime-
tilacetamida (9 ml), manteniéndose la temperatura por deba-
jo de -10° , y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se aña-
dió ácido 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin)
25 (3,66 g, 21,5 milimoles) y la mezcla se agitó a -15° duran-

12 MAR 1975

E89204

te 15 minutos. Se añadió cuidadosamente hielo triturado (18 g), de tal modo que la temperatura de la mezcla no excediera de -7° . La mezcla se agitó durante 10 minutos, y la porción orgánica se separó y se añadió gota a gota a una solución de ácido (6R,7R)-7-amino-3-tricloroacetil-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico (7,52 g, 18 milimoles) en cloruro de metileno seco (90 ml) y trietilamina (5,5 ml, 40 milimoles), preenfriados a -10° . Se añadió la solución de cloruro de ácido durante 20 minutos, manteniéndose la temperatura de la mezcla de reacción entre -10° y -8° . La mezcla se agitó después durante 80 minutos, durante cuyo tiempo se dejó que la temperatura se elevase a $+3^{\circ}$, y se añadió metanol (6 ml). Después de agitar durante 5 minutos más, se extrajo la solución con hidrogenocarbonato de sodio acuoso al 3% peso/vol (2 x 120 ml) y agua (150 ml). Los extractos reunidos se dejaron en reposo a aproximadamente 20° durante 3,5 horas, y se lavaron después con acetato de etilo (100 ml), acidificándose a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado. El aceite depositado resultante se extrajo en acetato de etilo (2 x 300 ml). Las porciones orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron a vacío para dar un sólido amarillo (7,1 g) que se agitó con éter (150 ml), se filtró, y se secó a vacío (1 mm) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido



(5,20 g, 68,2% del rendimiento teórico), $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 275 nm ($E_1^{1\%}$ cm 385). Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título, conteniendo trazas de éter.

5

Ejemplo 4

Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(metoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

10 Siguiendo el método del Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título (888 mg, 50%) a partir de ácido (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico (1,09 g, 4 milimoles) y 2-metoxiimino-2-(tien-2-il)-acetato
15 sódico (isómero sin) (923 mg, 4,8 milimoles). Sus propiedades son: p. de f. 157-163° [α]_D²⁰ + 57,3° (c 1,0 en dioxano), R_{PAC} 0,8* sistema disolvente A* $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH 6) 262,5 nm (ϵ 15.550) e inflexión a 235 nm (ϵ 10.350), τ (SODM-d₆) 0,20 (d, J8 H₂, NH), 2,29 (dd, J 2 y J 5 H₂, tienil C₅-H), 2,7 a 2,9 (m, tienil C₃-H y C₄-H), 3,40 (s, CONH₂), 4,13 (dd, J5 y 8 H₂, C₇-H), 4,75
20 (d, J5 H₂, C₆-H), 5,01 y 5,34 (AB-c, J 13 H₂, C₃-CH₂), 6,08 (s, NOCH₃), y 6,42 (aplastado AB-c) C₂-H), $\nu_{\text{máx}}$ (NUJOL) 3700 a 2100 (CO₂H), 3480, 3440, 3365 y 3255 (NH y NH₂), 1760 (azetidín-2-one), 1722 (CO₂H), 1709 (OCONH₂) y 1652
25 y 1530 cm⁻¹ (amida).

12 MAR 1975

* Vease "Notas" después de Tabla 1.

Ejemplo 5

5 Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7 cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

10 Se añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) a una solución de pentacloruro de fósforo (750 mg, 3,6 milimoles) en diclorometano anhidro (15 ml) enfriado a -10°. Al cabo de 10 minutos, se añadió ácido 2-(fur-2-il)-2-metoxiimino-acético (isómero sin) (612 mg, 3,6 milimoles) a la suspensión resultante, la cual se convirtió al poco tiempo en una solución clara y se agitó a -10° durante 15 minutos.

15 Se añadió hielo (3 g) y, al cabo de 10 minutos, se dejó que se separasen las capas en un embudo de decantación. La fase orgánica se vertió lentamente (en el transcurso de 5 minutos) en una solución enfriada (a -10°) de ácido (6R,7R)-7-amino-3-cloroacetilcarbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico

20 (1,05 g, 3 milimoles) en diclorometano (15 ml) que contenía trietilamina (0,9 ml, 6,5 milimoles). Se añadió metanol (1 ml) al cabo de 40 minutos y 5 minutos después la mezcla de reacción se extrajo dos veces con solución de bicarbonato de sodio acuosa al 3% peso/vol (150 ml). El extracto acuoso se lavó con acetato de etilo (25 ml) y se de-

25



5
10
Se dejó a 20° durante 4 horas. La solución se lavó dos veces con acetato de etilo, se acidificó con ácido clorhídrico 2N, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se decoloraron con carbón vegetal activado y se evaporaron a vacío para dar un sólido amarillo claro (1,15 g, 87%). Este se lavó con éter dietílico y se separó por filtración para dar el compuesto del título (0,91 g, 71%); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH } 6}$ 274 nm (ϵ 17.300). Los espectros infrarrojo y R.M.N. del producto coincidían con los de una muestra auténtica.

Ejemplo 6

15
(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma I (isómero sin).

Método (i)

20
25
Se trató ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (100 g) en N,N-dimetilacetamida (400 ml)/acetona (1 litro) con 2-etilhexanoato de sodio (40 g) en acetona (200 ml). Se sembró la mezcla y se agitó a la temperatura ambiente durante 1,25 horas. El producto se separó por filtración, se lavó con acetona (500 ml) y se convirtió luego en una suspensión espesa con acetona (3 x 300



ml), convirtiéndose por último en una suspensión espesa con éter para dar el compuesto del título (101,4 g, 92,5%) que contenía (después de alcanzado el equilibrio en la atmósfera) 0,65 equivalentes molares de agua. El producto tenía $[\alpha]_D^{25} +61^\circ$ (c 0,5, tampón de fosfato de pH 4,5) y $\lambda_{\text{máx}}$ de 273 nm, $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 412 (H_2O).

Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título, indicando el espectro infrarrojo que el compuesto era la sal de la Forma I.

Método (ii)

Se repitió el procedimiento del Método (i), excepto que el ácido de cefalosporina se disolvió inicialmente en N,N-dimetilformamida/alcohol desnaturalizado industrial en lugar de N,N-dimetilacetamida/acetona, para dar el compuesto del título (80%) similar en propiedades al producto del método (i). El espectro infrarrojo indicó que el compuesto era la sal de la Forma I.

Método (iii)

Se disolvió ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carbo-



xílico (isómero sin) (4,24 g, 10 milimoles) en N,N-dime-
tilacetamida (20 ml), la cual se había secado sobre tamiz
molecular (linde 4A) durante 24 horas. Se añadió a ésto
5 una solución de 2-etilhexanoato de sodio (2,0 g, 12 mili-
moles) recristalizado en dioxano y secado sobre pentóxido
de fósforo) en acetato de etilo (80 ml) que se había seca-
do sobre tamiz molecular (Linde 4A) durante 24 horas. La
solución se agitó en un recipiente cerrado durante aproxi-
madamente 15 minutos hasta que comenzó la cristalización,
10 y se enfrió luego a 4º durante 1 hora. El producto se fil-
tró, se lavó con acetato de etilo seco (aproximadamente 100
ml) y, mientras que estaba todavía mojado con este disol-
vente, se transfirió a una estufa y se secó a 20º a vacío
sobre pentóxido de fósforo durante una noche para propor-
15 cionar el compuesto del título (3,89 g, 87%).

Los espectros infrarrojo y R.M.N. del producto
estaban de acuerdo con los de una muestra auténtica.

Ejemplo 7

20 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \sqrt 2-(fur-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma II
(isómero sin)

Método (i)

25 Se añadió carbón vegetal (0,2 g) a una solución



de ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \square 2-(fur-2-il)-2-
-metoxiiminoacetamido \square cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)
(4,00 g, 9,42 milimoles) en una mezcla de acetona (132 ml)
y agua (1,33 ml). La suspensión se agitó durante 30 minu-
5 tos y se filtró a través de un lecho de Kieselguhr, laván-
dose el lecho del filtro con acetona (10 ml). Se añadió
una solución filtrada de 2-etilhexanoato de sodio (1,66 g,
10 milimoles) en acetona (20 ml) en el transcurso de 1 ho-
ra al filtrado agitado. La suspensión resultante se agitó
10 durante 10 minutos más, y el sólido blanco se separó por
filtración, se lavó con acetona (2 x 25 ml) y se secó a
vacío para dar el compuesto del título (4,06 g, 93,0%);
 $[\alpha]_D^{20} +60^\circ$ (c 0,91, H₂O); $\lambda_{\text{máx}}$ (H₂O) 274 nm (ϵ 17.400);
(encontrado: C, 41,0, 41,2; H, 3,45, 3,6; N, 12,3, 12,4;
15 Na, 5,2; S, 6,6, 6,85; H₂O, 2,7, 2,7. C₁₆H₁₅N₄NaO₈S. 0,7
H₂O (459,0) requiere: C, 41,8; H, 3,6; N, 12,2; Na, 5,0;
S, 7,0; H₂O, 2,7%); pureza por CLPE, 99,4%. El espectro
R.M.N. del producto era semejante al de una muestra autén-
tica, y el espectro infrarrojo indicaba que el producto
20 era la sal de la Forma II.

Método (ii)

Se añadió ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-
25 -7- \square 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \square cef-3-em-4-carbo-



xílico (isómero sin) (16,98 g, 40 milimoles) a una mezcla
agitada de acetona (333 ml) y agua (8,5 ml). Después de
tratamiento con carbón vegetal y filtración de esta solu-
ción, se añadió lentamente 2-etilhexanoato de sodio (7,32
5 g, 44 milimoles) en acetona (85 ml), en el transcurso de
1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos,
se filtró, y el producto se lavó con acetona (2 x 65 ml)
y se secó a vacío a 20° durante la noche para dar el com-
puesto del título (17,95 g, 98,5%), que contenía 0,5 mo-
10 les de H₂O. El espectro R.M.N. del producto estaba de
acuerdo con el de una muestra auténtica, y el espectro
infrarrojo indicaba que el producto era la sal de la For-
ma II.

15 Ejemplo 8

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \square 2-(fur-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido \square cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma
III (isómero sin)

20 Se disolvió (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-
 \square 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \square cef-3-em-4-carboxi-
lato de sodio (isómero sin) (4,0 g) en agua (20 ml). Se
añadieron alcohol desnaturalizado industrial (20 ml) y dio-
xano (160 ml), y la solución se filtró y luego se dejó
25 aparte a 4° para que cristalizase. Los cristales de forma



de aguja y de color muy blanco se separaron por filtración, se lavaron con dioxano (100 ml) y, mientras que estaban todavía mojados con dioxano, se transfirieron a una estufa y se secaron a 20° a vacío durante una noche para dar el compuesto del título (3,96 g, 78,5%). Los espectros infrarrojo y R.M.N. del producto estaban de acuerdo con los de una muestra auténtica.

Ejemplo 9

10 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma IV (isómero sin).

Muestras de 3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-4-carboxilato de sodio de las Formas I y III (isómero sin), preparadas de acuerdo con el Método (iii) del Ejemplo 6 y del Ejemplo 8 respectivamente, se expusieron a la humedad (75% de humedad relativa) durante 3 días para dar el compuesto del título. Los espectros infrarrojo y R.M.N. de los productos estaban de acuerdo con los de una muestra auténtica. Las determinaciones de agua por el método de Karl Fischer dieron, respectivamente, 4,0 y 3,85% (1 mol de agua es equivalente a 3,9%).

25 Ejemplo 10



a) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -(fur-2-il-2-metoxi-iminoacetamido) cef-3-em-4-carboxilato de terc.butilo (isómero sin).

5 Una suspensión de ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (4,4 g) en cloruro de metileno seco (200 ml) se trató con O-terc.butil-N,N'-diciclohexilisourea (6,6 ml), con lo que se formó una solución de color amarillo pálido. Después de 24 horas a 23^o, quedaba material de partida y se añadió más isourea (3,3 ml). Al
10 cabo de 48 horas, se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó a presión reducida. El material resultante se convirtió en una suspensión espesa con éter/acetato de etilo para eliminar la diciclohexilurea remanente. El filtrado se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y
15 agua, y luego se secó y se evaporó para dar un material alveolar (5,2 g). La cromatografía sobre gel de sílice con tolueno:acetato de etilo = 2:1 como disolvente dió el com-
20 puesto del título (3,9 g) en forma de un material alveolar de color amarillo pálido $\lambda_{\text{máx}}$ (etanol) 275,5 nm (ϵ 18.400).

Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

25 b) 1-Oxido de (1R,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- β -(fur-

12 MAR 1975



2-il)-metoxiiminoacetamido7-cef-3-em-4-carboxilato de terc. butilo (isómero sin)

5 Se añadió hipoclorito de terc.butilo (0,3 ml) a una solución agitada enérgicamente de (6R,7R)-3-carbamoilo-ximetil-7- \square 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-4-carboxilato de terc.butilo (0,98 g) en piridina (25 ml) y agua (1 ml) a -45°. Después de agitar durante 2 minutos, se añadió ácido sulfuroso 2N (1 ml) a la solución y la mez-
10 cla se vertió inmediatamente en ácido ortofosfórico acuoso al 20% peso/vol (100 ml). Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO₃ (100 ml), y agua (100 ml), y después de ello se secaron (MgSO₄) y se concentraron a va-
15 cío.

El producto bruto se sometió a cromatografía sobre placas preparativas de gel de sílice, utilizando acetato de etilo como eluyente, pasando el componente de S-óxido, que se encontraba en proporción relativamente pe-
20 queña, antes del R-óxido. La extracción del componente más lento con acetato de etilo dió el compuesto del título (0,27 g, 27%).

Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.
25 c) 1-Oxido del ácido (1R,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-



7-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-4-carboxí-
lico (isómero sin)

Se disolvió 1-óxido de (1R,6R,7R)-3-carbamoilo-
5 ximetil-7- 7-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-
-4-carboxilato de terc.butilo (isómero sin) (0,42 g) en
ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a la temperatu-
ra ambiente durante 8 minutos. La solución se evaporó pa-
ra dar un aceite rojo a vacío, se disolvió en acetato de
10 etilo: acetona (1:1, 5 ml) y se añadió gota a gota, con
agitación, a éter de petróleo (60-80°, 50 ml). El sólido
depositado se recogió y se secó en un desecador. El pro-
ducto bruto se convirtió en una suspensión espesa con ace-
tato de etilo, y la fase líquida se decantó y se añadió
15 gota a gota a éter de petróleo (60-80°, 50 ml), obtenién-
dose el compuesto del título en forma de un sólido incol-
oro (150 mg, 40%),

λ máx (NaHCO₃ 0,25N 263,5 (ϵ 15.000) y 281 nm (ϵ 13.700);
20 ν máx (Nujol) 1.799 (β -lactama), 1725 y 1716 (COOH y
OCONH₂), 1684 y 1538 (CONH) y 1060 y 1050 cm⁻¹
(S \rightarrow 0); los valores τ (Me₂SO-d₆) incluyen 0,02 (d, J8Hz,
CONH), 4,17 (dd, J4 y 8Hz, 7-H), 4,99 (d, J4Hz, 6-H) y
6,09 (s, N-OCH₃).

25 Ejemplo 11



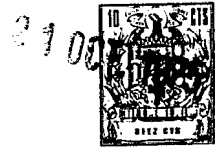
12 MAYO 1975

1-Oxido del ácido (1S,6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- β -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

- 5 A una solución agitada de (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- β -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido7 cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) (2,59 g) en agua (25 ml) se añadió metaperyodato de sodio (1,93 g). La solución se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente y se acidificó luego por adición gota a gota de ácido clorhídrico acuoso 2N. El precipitado resultante se recogió, se lavó sucesivamente con agua, etanol y éter, y se secó después a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,63 g),
- 10
- 15 $[\alpha]_D^{20} + 113^\circ$ (c 0,86, Me₂SO); $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de pH6) 264,5 (ϵ 17.200) y 279 nm (ϵ 15.600); $\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 1770 (β -lactama), 1740 y 1716(CO₂H), 1688, 1654, 1589 y 1530 (CONH y OCONH₂) y 1030 cm⁻¹ (S \rightarrow O), τ (Me₂SO-d₆) 0,60 (d, J 8Hz, NH), 2,11, 3,19, 3,31 (multipletes, protones de furilo), 4,08 (c J5 y 8Hz, C-7H). 4,87 y 5,45 (ABc, J13Hz, CH₂OCONH₂), 4,96(d, J 5Hz, C-6H), 6,08 (s, OCH₃), 6,10 y 6,42 (ABc, J 18Hz, C-2-CH₂).
- 20

Ejemplo 12

- 25 1-Oxidos de los ácidos (1R,6R,7R)- y (1S,6R,7R)-3-carba-



moiloximetil-7- \int 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int cef-
-3-em-4-carboxílicos (isómeros sin)

5 Una solución de peryodato de sodio (1,93 g) en
agua (10 ml) se añadió a una solución agitada de (6R,7R)-3-
-carbamoiloximetil-7- \int 2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido \int -
-cef-3-em-4-carboxilato de sodio (2,59 g) en agua (25 ml).
Se continuó la agitación durante 30 minutos a la temperatu-
ra ambiente, y la solución se acidificó después con HCl 2N
10 (2 ml). Se separó por filtración el 1S-óxido depositado, se
lavó con etanol (5 ml) y éter (20 ml) y se secó en un dese-
cador, obteniéndose 1,55 g de un sólido incoloro, $\int\alpha\int_D$
+ 110° (c 1, Me₂SO), que era semejante al producto descrito
en el Ejemplo 11.

15 Las aguas madres se saturaron con cloruro de so-
dio y se filtraron, y el filtrado se extrajo con acetato de
etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron,
se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, obteniéndose
un sólido amarillo. El producto bruto se lavó con acetona y
20 el material insoluble se separó por filtración. El filtrado
se evaporó a sequedad y se repitió el lavado con acetona,
obteniéndose 380 mg del 1R-óxido, $\int\alpha\int_D$ -88° (c 1, Me₂SO),
cuyos valores τ (Me₂SO-d₆) eran similares a los indicados
en el Ejemplo 10.

25 Ejemplo 13



12 K 49 1975

a) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \sqrt 2-(fur-2-il)-2-fenoxi-
iminoacetamido cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo
(isómero sin)

5 Una solución de DL-diciclohexilcarbodiimida
(7,75 g, 0,382 moles) en diclorometano seco (50 ml) se
añadió, en el transcurso de 10 minutos, a una solución de
(6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato
de difenilmetilo (13,7 g, 0,312 moles) y ácido 2-(fur-2-
10 -il)-2-fenoxiiminoacético (isómero sin) (8,8 g, 0,382 mo-
les) en diclorometano seco (200 ml) a 0°. Al cabo de 45
minutos, se separó por filtración un sólido (presumiblemen-
te N,N'-diciclohexil-urea), y el filtrado se lavó con solu-
ción acuosa de bicarbonato de sodio y con agua, se secó so-
15 bre sulfato de magnesio, y se evaporó en un evaporador ro-
tativo. El residuo se sometió a cromatografía en una colum-
na de gel de sílice (1 kg). Las impurezas menos polares que
el producto deseado se eluyeron con diclorometano (1 litro),
acetona: diclorometano = 2:98 (1 litro), acetona:diclorome-
tano = 5:95 (4 litros). Las fracciones eluidas con acetona:
20 diclorometano = 10:90 y acetona:diclorometano = 15:85 se
evaporaron para dar una goma (11 g) que se trituró con éter
dietílico para dar un sólido (8,35 g, 41%). Este se separó
por filtración y se purificó adicionalmente por cristaliza-
25 ción a partir de etanol acuoso para dar el compuesto del tí-



tulo (7,6 g), p.f. 143 a 146°; $[\alpha]_D^{22} +48^\circ$ (c 1,0, Me₂SO); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 273 nm (ε 18.700), $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 271 nm (ε 17.600) y $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 254 nm (ε 16.500).

5 Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

b) 6R,7R)-3-carbamiloximetil-7-2-(fur-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

10

Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) en el transcurso de 10 minutos a una mezcla enfriada con hielo de anisol (8 ml) y (6R,7R)-3-carbamiloximetil-7-2-(fur-2-il)-2-fenoxiiminoacetamido cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin) (7,4 g, 11,4 milimoles). Después de transcurrir 5 minutos más a 0°, la solución oscura se vertió con cuidado sobre una mezcla de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo.

15

20 La solución acuosa se separó y se trató con carbón vegetal activado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y el lavado acuoso se reunió con el extracto de bicarbonato de sodio y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Esta solución ácida se extrajo con una mezcla de acetato

25 de etilo y éter dietílico, la cual se lavó luego 5 veces



con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó a vacío. El residuo se lavó con éter dietílico y éter diisopropílico para dar el ácido de cefalosporina (4,5 g, 82%) en forma de un sólido.

5 Este ácido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se añadió una solución de 2-etilhexanoato de sodio en acetato de etilo (10 ml, que contenían 10 milimoles). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 1,5 horas, en cuyo transcurso el producto cristalizó (2,84 g), dejando ácido inalterado (se recuperaron 1,1 g por precipitación con gasolina ligera de intervalo de ebullición 60 a 80º) en solución. El sólido se separó por filtración para dar el compuesto del título.

10

Las constantes físicas del compuesto del título se dan en la Tabla I más adelante en esta Memoria.

15

Ejemplo 14

a) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(2-metoxiimino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin)

20

Se añadió sal de (6R,7R)-7-amino-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo con ácido p-toluensulfónico (1,83 g, 3 milimoles) a una mezcla de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml)

25



y diclorometano (100 ml). Se agitó la mezcla para disolver el sólido y se separó la capa orgánica, que se lavó con agua (dos veces), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 15 ml. Esta solución se enfrió a 0° y se añadieron soluciones de D,L-diciclohexilcarbodiimida (824 mg, 4 milimoles) en diclorometano seco (10 ml) y ácido 2-metoxiimino-2-fenilacético (isómero sin) (716 mg, 4 milimoles) en diclorometano seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0° durante 70 minutos; dicha mezcla se filtró después, se lavó con ácido sulfúrico 2N, con agua, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un sólido amarillo (2,05 g). Se disolvió éste en acetato de etilo caliente (25 ml), el cual se enfrió y se separó por filtración diciclohexil-urea. La adición de éter diisopropílico al filtrado hizo que precipitase un sólido que se separó por filtración, se agitó y se lavó con éter diisopropílico, se filtró, y por último se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (1,10 g, 61,5%), p.f. 178-182°; $[\alpha]_D^{25} +22,5^\circ$ (c, 1, CHCl₃); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 258,5 nm (ε 18.500); $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 295 nm (ε 3.120).

Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

b) Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(2-metoxiimino-2-

12 MAY 1975

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

5 El tratamiento del producto de (a) arriba indicado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 (b) dió el compuesto del título (75%), purificándose el compuesto por trituración del producto bruto con acetato de etilo (10 ml) seguido por lavado dos veces (con agitación) con éter dietílico (25 ml y 10 ml).

10 Las constantes físicas del compuesto del título se dan en la Tabla 1 más adelante en esta memoria.

Ejemplo 15

15 a) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(2-fenoxiimino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin)

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14 (a), excepto que se utilizó ácido 2-fenoxiimino-2-fenilacético (isómero sin) en lugar del ácido 2-metoxiimino-2-fenilacético (isómero sin), para dar un producto alveolar rojo pegajoso. Este producto bruto se cristalizó en acetona acuosa para dar un sólido rojo (1,3 g) que se lavó dos veces (con agitación) con éter dietílico para dar el compuesto del título (675 mg, 34%), p.f. 138-140°; $[\alpha]_D^{25} +44,5^\circ$ (c 1, CHCl₃); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 264 nm (ϵ 12.400); $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 268 y

281 nm (ϵ 16.850 y 14.000) en forma de un sólido blanco.
 El residuo obtenido después de evaporar las aguas madres
 y los lavados se cristalizó en etanol para dar una nueva
 cantidad de compuesto del título (431 mg, 17%) en dos por-
 5 ciones, las cuales se lavaron con éter dietílico, con agi-
 tación.

Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalí-
 ticos confirmaron que la estructura era la del compuesto
 del título.

10

b) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(2-fenoxiimino-2-fenilace-
 tamido)cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

El tratamiento del producto de (a) arriba in-
 15 dicado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 (b) dió el
 ácido de cefalosporina bruto, que se agitó con acetato de
 etilo y con solución acuosa saturada de bicarbonato de so-
 dio. El precipitado resultante se separó por filtración y
 se lavó con acetona y éter para dar el compuesto del títu-
 20 lo (66%), que tenía las constantes físicas que se muestran
 en la Tabla 1 más adelante en esta memoria.

Ejemplo 16

a) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- \sqrt 2-ciclopentiloxiimino-
 25 -2-(fur-2-il)-acetamido7cef-3-em-4-carboxilato de difenil-



12 Mayo 1975

metilo (isómero sin)

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14 (a),
excepto que se utilizó ácido 2-ciclopentiloxiimino-2-(fur-
-2-il)acético (isómero sin) en lugar del ácido 2-metoxiimi-
no-2-fenilacético, (isómero sin) para dar un material al-
veolar (1,77 g), que se trituroó con acetato de etilo para
dar el compuesto del título (1,30 g, 67%), p.f. 102 a 108°;
10 $[\alpha]_D^{25} +12,5^\circ$ (c 1, CHCl₃); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 278 nm (ϵ 16.650),
en forma de un sólido de color amarillo claro.

b) Acido (6R,7R)-3-carbamofloximetil-7-(2-ciclopentiloxiimi-
no-2-(fur-2-il)acetamido)-7-cef-3-em-4-carboxílico (isómero
15 sin)

El tratamiento del producto de (a) arriba indi-
cado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 (b) dió el áci-
do de cefalosporina bruto, que se precipitó en acetato de
etilo con éter diisopropílico para dar el compuesto del tí-
tulo (55%), que tenía las constantes físicas que se mues-
20 tran en la Tabla 1 más adelante en esta memoria.

Ejemplo 17

25 a) (6R,7R)-3-carbamofloximetil-7-(2-etoxiimino-2-fenilace-



tamido)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14 (a), excepto que se utilizó ácido 2-etoxiimino-2-fenilacético (isómero sin) en lugar del ácido 2-metoxiimino-2-fenilacético (isómero sin). La cristalización del producto bruto en metanol dió el compuesto del título 1,30 g, 53% en tres porciones, p.f. 199-202°; $[\alpha]_D^{25} +9,7$ (c 1, dioxano); $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}}$ 259 nm (ε 20.000); $\lambda_{\text{inf}}^{\text{EtOH}}$ 295 nm (ε 3.700).

b) Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(2-etoxiimino-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

El tratamiento del producto de (a) arriba indicado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 (b) dió el ácido de cefalosporina bruto, que se trituró con acetato de etilo (3 ml), se separó por filtración, y se lavó (con agitación) con acetato de etilo (5 ml) y a continuación con éter dietílico (2 x 10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (413 mg, 64%). Una cantidad adicional (180 mg, 27%) cristalizó a partir de los filtrados y se separó por filtración, lavándose seguidamente con éter dietílico. Las constantes físicas del compuesto del título se muestran más adelante en la



Tabla 1.

Ejemplo 18

5 a) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -terc.butoxiimino-2-(tien-2-il)-acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (isómero sin)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 14

10 (a) excepto que se utilizó ácido 2-terc.butoxiimino-2-(tien-2-il)acético (isómero sin) en lugar del ácido 2-metoxiimino-2-fenilacético (isómero sin). El producto bruto se purificó agitando una suspensión en éter diisopropílico (2 x 25 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (1,90 g, 73%), p.f. 15 148 a 152°; $[\alpha]_D^{20} +8,5^\circ$ (c 1, CHCl₃); $\lambda_{m\acute{e}x}^{EtOH}$ 262 y 282 nm (ϵ 14.500 y 13.200).

20 b) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -ter.butoxiimino-2-(tien-2-il)acetamido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

25 El tratamiento del producto de (a) arriba indicado de acuerdo con el método del Ejemplo 1 (b) dió el ácido de cefalosporina en forma de una goma que solidificó cuando se trituró con éter diisopropílico para dar un pro-

12 MAYO



ducto bruto (1,20 g, 94%). Una porción de este ácido (811 mg, 1,68 milimoles) y 2-etilhexanoato de sodio (282 mg, 1,68 milimoles) se agitaron en n-butanol (5 ml) a 20° durante 10 minutos y a 0° durante 20 minutos. El sólido amarillo resultante se separó por filtración y se lavó con n-butanol frío (3 ml) y éter diisopropílico (7 ml) para dar el compuesto del título (495 mg, 58%), que tenía las constantes físicas que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

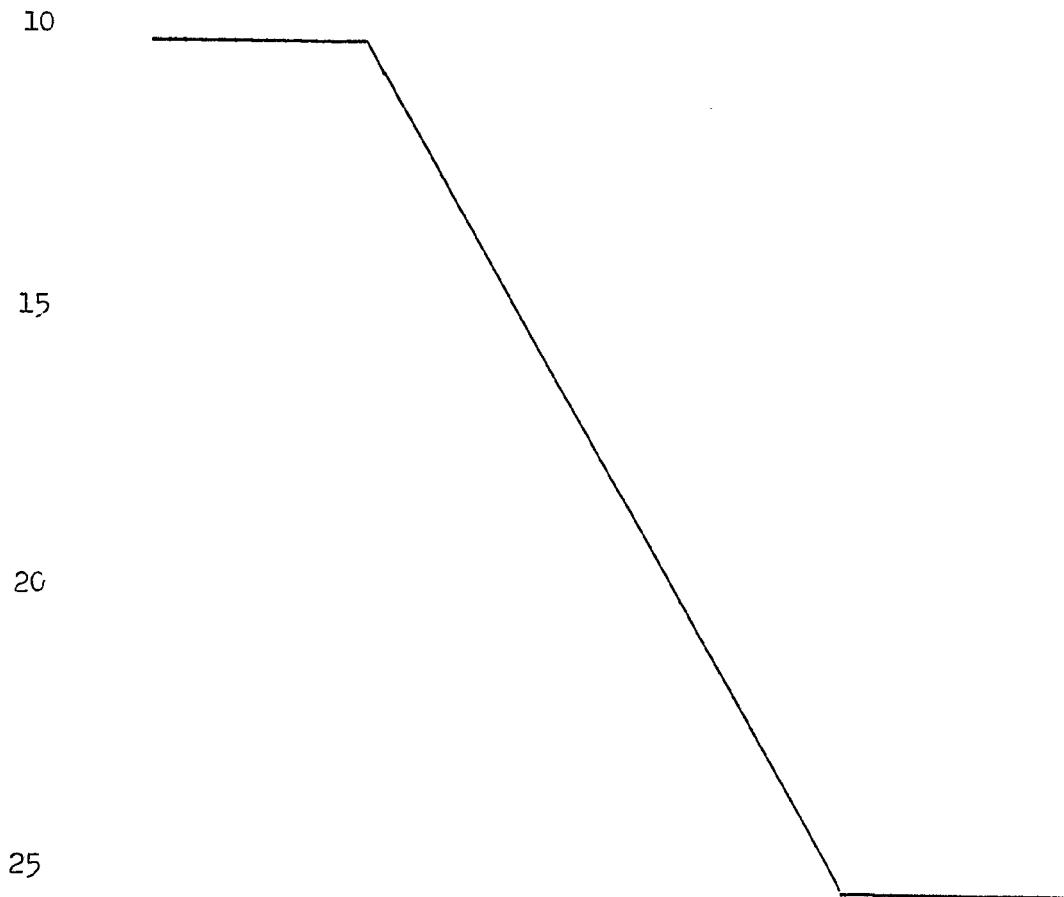


TABLA I

Propiedades físicas de los productos de los Ejemplos 13 (b) - 18 (b)

Ejemplo nº	$[\alpha]_D^{25}$ (disolvente)	R _{PAC} (1) (sistema disolvente)	λ máx (2) pH6 (ε) (nm)	ν máx (cm ⁻¹) en Nujol								
				NH ₂	NH	COOH	β -lactama	CONH	COOH	CONH	COO ⁻	
13 (b)	+ 89 _g (Me ₂ SO)	1,1 (A)	298 (15.000) 270 (16.700)	3350		3270	1765	1710	-	1690	1530	1630
14 (b)	+ 56 _g (dioxano)	1,0 (B)	260 (18.900)	3490	3440	3370	1760	1724	1715	1650	1527	-
15 (b)	+ 129 _g (Me ₂ SO)	1,1(A) 1,2(B)	262 (18.200) 266,5 (17.600) inf 280 (13.200) inf	3450	3340	3260 3210	1740	1690	-	1653	1533	1605
16 (b)	+ 64 _g (Me ₂ SO)	1,0 (A)	275,5 (17.200)	3700	--	2100	1783	1718		1672	1530	-
17 (b)	+ 68 _g (EtOH)	1,05 (A)	250,5 (19.200)	3480	3440	3280 3370	1763	1724	1716	1652	1574	-
18 (b)	+ 53 _g (H ₂ O)	1,1 (B)	262 (15.050) 289 (10.600) inf	3450	3335	3370	1750	1690	-	1658	1520	1610





TABLA 1 continuación

Ejemplo nº	τ (en Me ₂ SO-d ₆)														
	NH d J 8Hz	NH-2 C ₇ -H _{dd} J 5,8Hz	C ₆ -H d J 5Hz	C ₃ -CH ₂ ABc J 13Hz	C ₂ -H c J 18Hz	Cadena lateral Aromática Alifática (m)									
13 (b)	-0,10	3,43	4,23	4,85	5,00	6,40	1,98	2,35-	3,02	3,22					
14 (b)	0,23	3,4	4,11	4,74	5,07	6,40	2,1-	2,7			6,04	(s)			
15 (b)	(3) 1,72	-	3,82	4,61	4,53	6,13	1,9--								
16 (b)	0,29	3,4	4,14	4,77	5,02	6,41	2,12	3,3-	3,4		5,78	7,9-	8,7	(m)	
17 (b)	0,22	3,4	4,08	4,73	5,09	6,31	2,0-	3,0			5,76	(c J 7Hz)	8,70	(J 7Hz)	
18 (b)	0,41	3,48	4,34	4,94	5,16	6,56	2,42	2,03	2,92						

TABLA 1 continuación

Ejemplo no	Microanálisis (%) Encontrado/calculado				Fórmula empírica (disolvente presente)
	C	H	N	S	
13 (b)	48,2 48,2	3,8 3,6	10,5 10,7	5,9 6,1	$C_{21}H_{17}N_4SO_8$ (1 mol H_2O)
14 (b)	50,1 49,8	4,3 4,2	12,4 12,9	7,2 7,4	$C_{18}H_{18}N_4SO_7$
15 (b)	49,5 49,9	3,65 4,15	9,6 10,0	5,8 5,8	$C_{23}H_{19}N_4SO_7Na$ (2 moles H_2O)
16 (b)	50,6 51,8	5,4 5,2	10,5 10,8		$C_{20}H_{22}N_4SO_8$ /0,4 moles (i-Pr) ₂ O
17 (b)	52,6 52,2	4,3 4,2	11,9 11,9	7,1 6,8	$C_{19}H_{20}N_4SO_7$ (0,2 moles de anisol)
18 (b)					$C_{19}H_{21}N_4SO_7Na$

12 MAYO 1975



12 MAYO 1975



Notas

$$(1) R_{PAC} = \frac{(R_f \text{ del compuesto})}{(R_f \text{ del ácido (6R,7R)-3-acetoximetil-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico})}$$

5

El sistema disolvente (A) es n-butanol:etanol:agua (4:1:5)

El sistema disolvente (B) es n-propanol:agua (7:3)

10

(2) Inf denota un punto de inflexion

(3) Espectro del ácido trifluoroacético

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Agosto de 1973, bajo el nº 39645/73 Provisional, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

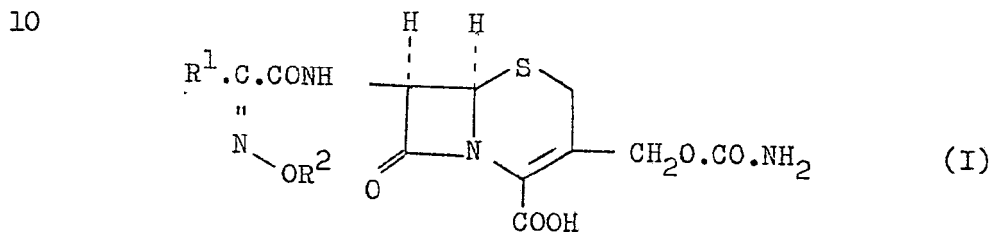
25

12 Mayo 1975



- REIVINDICACIONES -

5 1ª.- Procedimiento para la preparación de anti-
tibióticos de ácido 7β-2-aril-2-(oximino eterificado)
acetamido-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico de
la fórmula general:

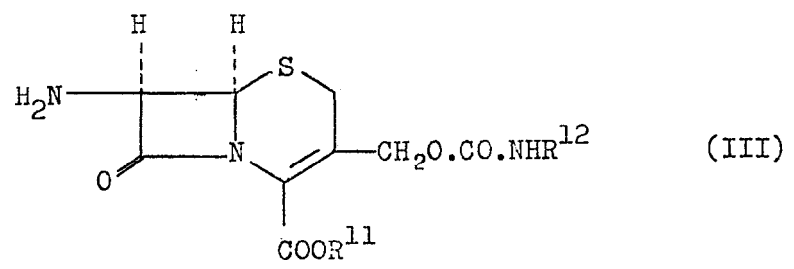


(en la que R¹ representa un grupo furilo, tienilo, o fe-
nilo, y R² representa un grupo alcoholo C₁-C₄, un grupo
cicloalcoholo C₃-C₇ o un grupo fenilo), siendo dicho com-
puesto un isómero sin o existiendo como una mezcla de isó-
20 meros sin y anti que contienen al menos 90% del isómero
sin, o un derivado no tóxico de aquél, caracterizado por-
que un compuesto de fórmula general

25

42 MAY 1975

5



10

(en la que R¹¹ es hidrógeno o un grupo bloqueante del grupo carboxilo y R¹² es hidrógeno o un grupo protector en N o una sal de adición de ácido o derivado sililado en N del mismo se condensa con un agente de acilación correspondiente al ácido

15



20

(en cuya fórmula R¹ y R² son como se ha definido arriba) y a continuación se separan cualesquiera grupos protectores.

25

2^a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que el compuesto de la fórmula I o un derivado no tóxico del mismo se recupera en forma del isómero sin esencialmente exento del isómero anti.

3^a.- Un procedimiento de acuerdo con la rei-

12 MAYO



reivindicación 1ª ó la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que se condensa un compuesto (III) con el haluro de ácido correspondiente al ácido (IV).

5 4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que la condensación se efectúa en presencia de un agente de fijación de ácido que comprende una amina terciaria, una base inorgánica o un oxirano.

10 5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que un compuesto (III) se condensa con un ácido libre (IV) en presencia de un agente de condensación que comprende una carbodiimida, carbonildiimidazol o una sal de isoxazolinio.

15 6ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado por el hecho de que R¹ en el compuesto de la fórmula IV es fur-2-ilo.

20 7ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizado por el hecho de que R² en el compuesto de la fórmula IV es metilo, etilo, terc.butilo, ciclopentilo o fenilo.

25 8ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7ª, caracterizado por el hecho de que R¹ es fur-2-ilo y R² es metilo, con lo que se recupera el ácido

12 MAYO 1975



(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- γ -2-(fur-2-il)-2-metoxiimi-
noacetamido γ cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) o un de-
rivado no tóxico del mismo.

5 9a.-"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTI-
BIOTICOS DE ACIDO 7 β - γ -2-ARIL-2-(OXIIMINO ETERIFICADO)ACE-
TAMIDO γ -3-CARBAMOILLOXIMETIL-3-EM-4-CARBOXILICO"

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

10 Esta Memoria consta de setenta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAYO 1975

P. A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

15

20

25

23-4-75
IGF.