



ESPAÑA

ES (10) A 1
NUMERO (11) 455089
FECHA DE PRESENTACION (22) 15-1-77

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.949
1720 F/E

(30) PRIORIDADES: (21) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
76-01834	23-1-76	Francia
76-17743	11-6-76	"
76-25051	18-8-76	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K 31/545	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS OXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 7-AMINO-TIOAZOLIL-ACETAMIDO-CEFALOSPORANICO"

(71) SOLICITANTE (S)
ROUSSEL-UCLAF

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia

(72) INVENTOR (ES)
René Heymes y Dr. André Lutz

(73) TITULAR (ES)

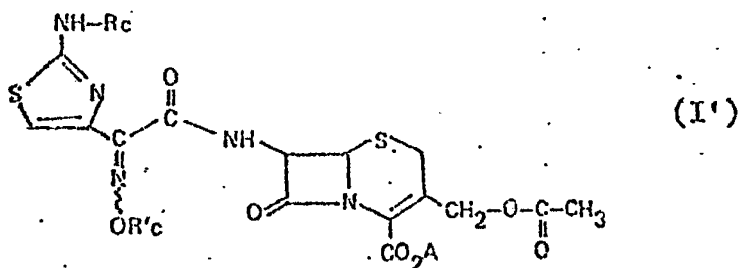
(74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

MCG.

POOR
QUALITY

1720 F/E

1 El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula general I':



10

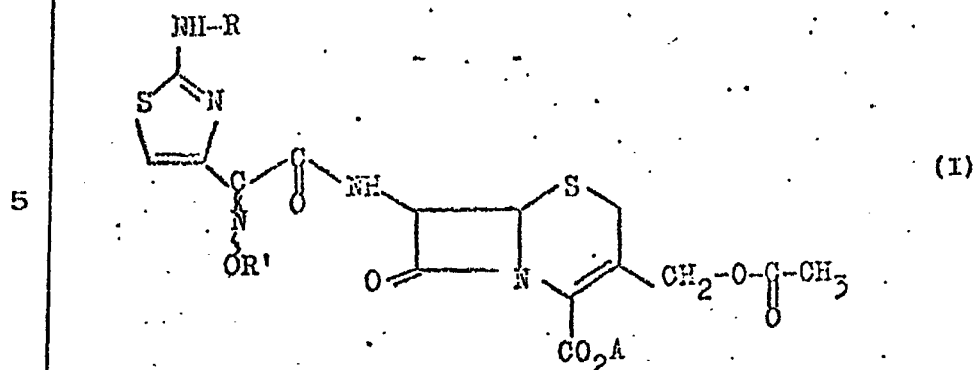
en la que R_c representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un grupo cloroacetato, R'_c representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, A representa bien un átomo de hidrógeno o bien un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio o de una base orgánica aminada, el trazo ondulado significa que el grupo OR'_c puede encontrarse en una u otra de las dos posiciones posibles sin o anti, entendiéndose que cuando R'_c representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, R_c representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, que cuando R'_c representa un grupo cloroacetilo, R_c representa un grupo cloroacetilo y que cuando R'_c representa un átomo de hidrógeno, R_c representa un átomo de hidrógeno.

25

30

El presente invento tiene por objeto principalmente un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de

1 fórmula general I:



10 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, A representa bien un átomo de hidrógeno o bien un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio o de una base orgánica aminada, el trazo ondulado significa que el grupo OR' puede encontrarse en una u otra de las dos posiciones posibles sin o anti, entendiéndose se que cuando R' representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, R representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y cuando R' representa un átomo de hidrógeno, R representa igualmente un átomo de hidrógeno.

20

25 Como grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis que pueden representar R_c, R'_c, R y R', se pueden citar los grupos terc-butoxi-carbonilo, tritilo, bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formilo, tricloroetoxicarbonilo o 2-tetrahidropirranilo.

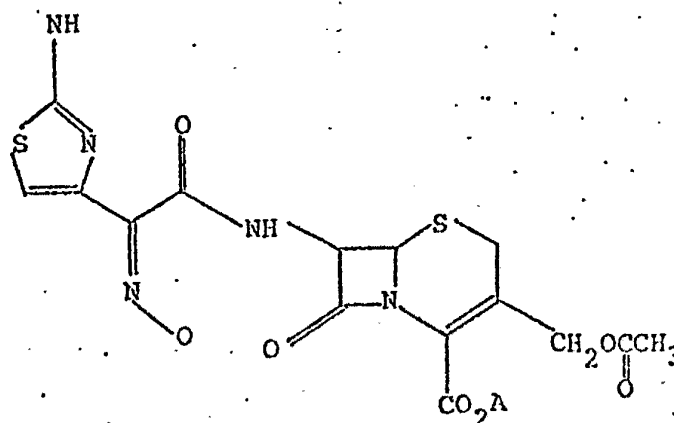
30 Entre los otros valores de R'_c y R', se pueden citar los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-

1 tilo, sec-butilo, terc-butilo, vinilo, propenilo, butenilo, etinilo y propargilo.

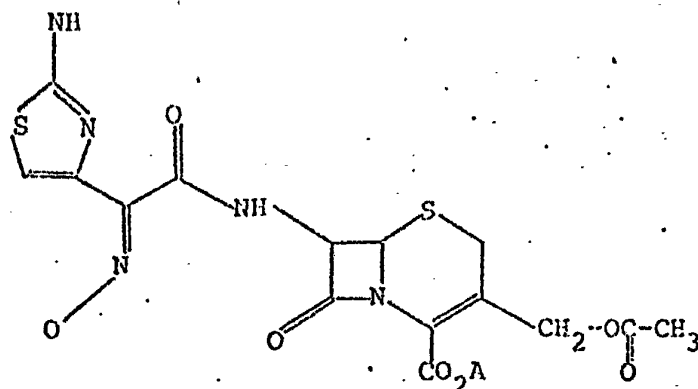
Entre los valores de A, se pueden citar principal-
mente un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de cal-
5 cio o de magnesio; entre las bases orgánicas que pueden es-
tar representadas por A, se pueden citar la trimetilamina,
la trietilamina, la metilamina, la propilamina, la N,N-dime-
tiletanolamina, el tris(hidroximetil)aminometano, la argini-
na o la lisina.

10 El invento tiene por objeto principalmente un pro-
cedimiento de preparación de productos de fórmula I' y de
fórmula I en las que los grupos fácilmente eliminables por
hidrólisis ácida o por hidrogenólisis se eligen en el grupo
constituido por los grupos terc-butoxicarbonilo, tritilo,
15 dibencilo, tricloroetilo y carbobenciloxi.

Los compuestos de fórmula I' y de fórmula I, defi-
nidos y que tienen la forma isómera sin, pueden estar repre-
sentados esquemáticamente por la fórmula general siguiente:



Los compuestos de fórmula I' y de fórmula I, defi-
nidos y que tienen la forma isómera anti pueden también es-
tar representados esquemáticamente por la fórmula general:



10 El invento tiene por objeto particularmente un procedimiento de preparación de productos de fórmula I' y de fórmula I, en las que los grupos OR'_c y OR' están en la posición sin.

15 El invento tiene más particularmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula I' y de fórmula I, en las que R_c y R representan un átomo de hidrógeno o un grupo tritilo, R'_c y R' representan un átomo de hidrógeno, un grupo tritilo o un radical alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y
20 A representa un átomo de hidrógeno, un átomo de sodio o un equivalente de dietilamina.

Entre los productos de fórmula I' y de fórmula I, se pueden citar principalmente los productos descritos a continuación en los ejemplos y particularmente:

25 - El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/cef-3-em-4-carboxílico;

- La sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/cef-3-em-4-carboxílico;

30 - El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazo-

1 lili)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico; isó-
mero sin;

- La sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-/-2-
-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-
5 -carboxílico, isómero sin;

- El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazo-
lil)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, tal
como se ha obtenido por el procedimiento descrito en el
ejemplo 4;

10 - La sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-/2-
-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-
-carboxílico, tal como se ha obtenido por el procedimiento
descrito en el Ejemplo 7;

- La sal de sodio cristalizada del ácido 3-aceto-
15 ximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/
cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin;

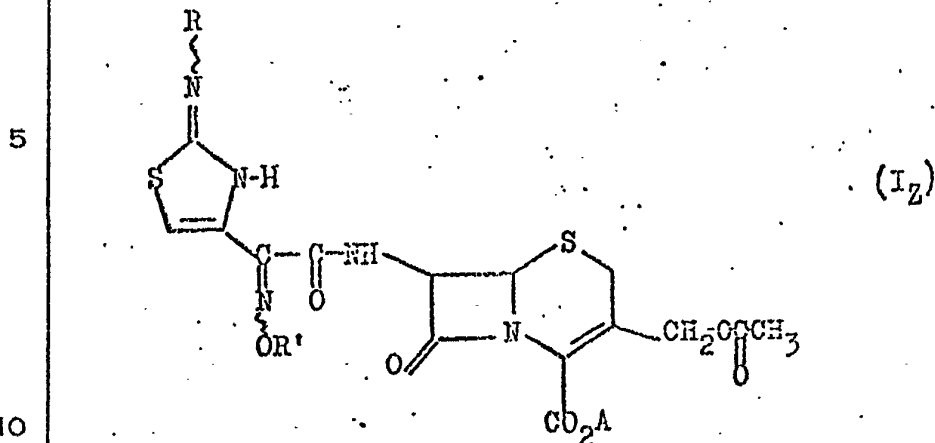
- El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazo-
lil)-2-etoxi-imino-acetamido/cef-3-em-4-carboxílico, isóme-
ro sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-térreos,
20 magnesio o bases orgánicas aminadas;

- El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazo-
lil)-2-((2-propenil)-oximino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxí-
lico, isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcali-
no-térreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas.

25 - El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazo-
lil)-2-((1-metil-etoxi)-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carbo-
xílico, isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcali-
lino-térreos, magnesio o bases orgánicas aminadas.

30 Se entiende que los productos de fórmula I ante-
riormente citados pueden existir:

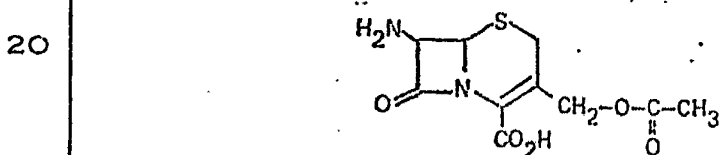
- 1 - bien en la forma indicada por dicha fórmula I
- bien en la forma de productos de fórmula I_Z:



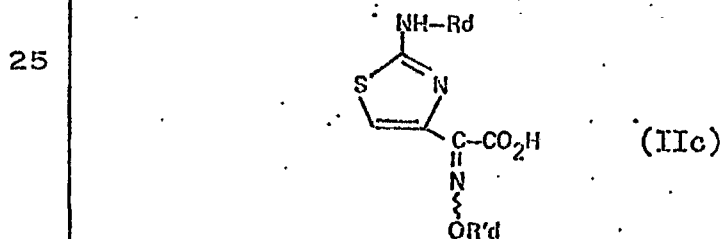
en la que R, R' y A tienen los significados anteriores.

Igualmente se entiende que los productos de fórmula la I', anteriormente citados pueden existir en las dos formas indicadas antes para los productos de fórmula I.

15 El procedimiento de preparación de los productos de fórmula I', tal como se ha definido anteriormente, objeto del invento, se caracteriza porque se hace reaccionar el ácido 7-amino-cefalosporánico de fórmula:



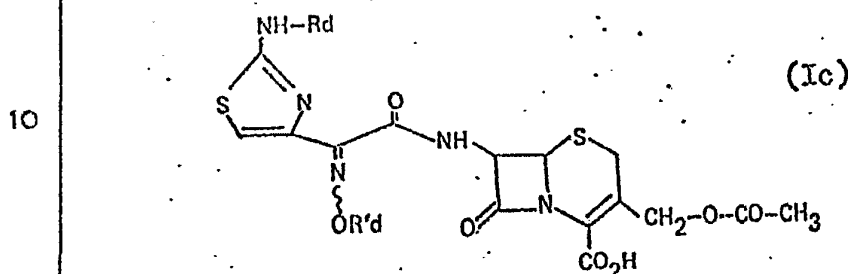
con un ácido de fórmula IIc:



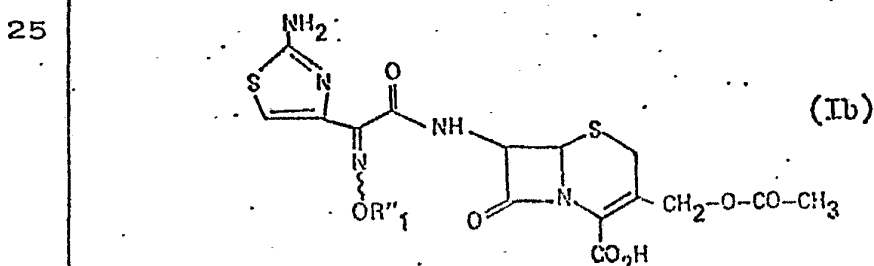
o un derivado funcional de este ácido, fórmula IIc, en la que R_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidró-

30

1 lisis ácida o por hidrogenolisis o un grupo cloroacetilo y
 2 R'_d representa un grupo fácilmente eliminables por hidrólisis
 3 ácida o por hidrogenolisis, un grupo cloroacetilo o un
 4 radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4
 5 átomos de carbono, entendiéndose cuando R'_d representa un
 6 grupo cloroacetilo, es lo mismo para R_d, para obtener un
 7 producto de fórmula Ic:



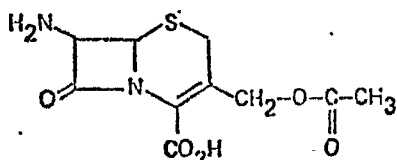
15 en la que R_d y R'_d tienen el significado antes indicado y
 16 que corresponde a un producto de fórmula I' en la que R_c re-
 17 presenta un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis áci-
 18 da o por hidrogenolisis o un grupo cloroacetilo y R'_c repre-
 19 senta un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o
 20 por hidrogenolisis, un grupo cloroacetilo o un radical alco-
 21 hilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de car-
 22 bono, producto de fórmula Ic que se hidroliza eventualmente
 23 en medio ácido o se hidrogenoliza, o se trata por tiourea se-
 24 gún los valores de R_d y R'_d para obtener un producto de fó-
 25 mula Ib:



30 en la que R''₁ representa un átomo de hidrógeno o un radical

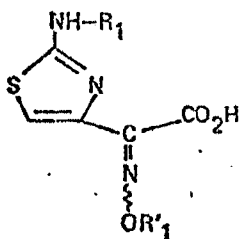
1 alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de
 carbono y que corresponde a un producto de fórmula I' en la
 que R_o y A representan cada uno un átomo de hidrógeno y R'_o
 5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, sa-
 turado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 producto de fórmula I_o o I_p que se salifica eventualmente
 según los métodos usuales.

El procedimiento de preparación de los productos
 de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente, igual-
 10 mente objeto del invento, se caracteriza porque se hace reac-
 cionar el ácido 7-amino-cefalosporánico de fórmula:



15

con un ácido de fórmula II:

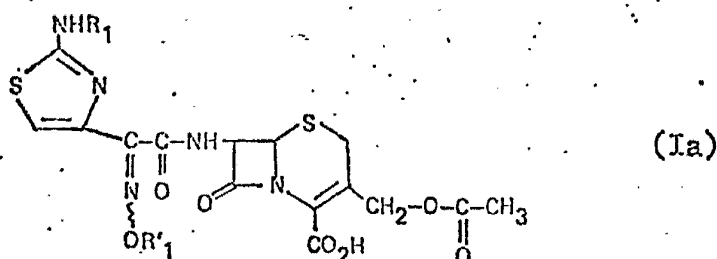


(II)

20

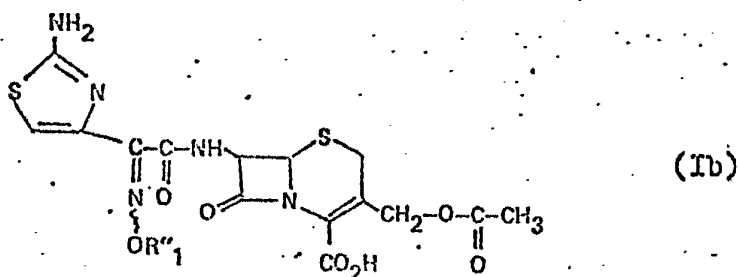
o un derivado funcional de este ácido, fórmula II en la que
 R₁ representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis
 25 ácida o por hidrogenólisis y R'₁ representa un grupo fácil-
 mente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis
 o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1
 a 4 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula
 Ia:

30



10 en la que R_1 y R'_1 tienen el significado indicado anteriormente y que corresponde a un producto de fórmula I en la que R representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis

15 ácida o por hidrogenolisis y R' representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, producto de fórmula Ia que se hidroliza eventualmente en medio ácido o se hidrogenoliza para obtener un producto de fórmula Ib:



25 en la que R''_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y que corresponde a un producto de fórmula I, en la que R y A representan cada uno un átomo de hidrógeno y R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, producto de fórmula Ia y Ib que se salifica eventualmente según los métodos usuales.

30 En un modo preferido de ejecución del procedimiento

1 to de preparación de los productos de fórmula I' o de fórmula I, se trata el ácido 7-amino-cefalosporánico con un derivado funcional del ácido de fórmula IIc o II, tal como un anhídrido o el cloruro de ácido, pudiendo formarse el anhídrido in situ por acción de cloroformiato de isobutilo o de 5 díciclohexilcarbodiimida sobre el ácido. Igualmente se pueden utilizar otros halogenuros o incluso otros anhídridos formados in situ por acción de otros cloroformiatos de alcohol, un dialcoholcarbodiimida u otra dícicloalcohol-carbodiimida. Igualmente se pueden utilizar otros derivados de 10 ácidos tales como la azida del ácido, la amida activada del ácido o un éster del ácido activado formado por ejemplo con hidroxisuccinimida, paranitrofenol o 2-4-dinitrofenol. En el caso en que la reacción del ácido 7-amino-cefalosporánico se efectúe con un halogenuro de ácido de fórmula general 15 IIc o II o con un anhídrido formado con un cloroformiato de isobutilo, se procede preferiblemente en presencia de un agente básico.

20 Como agente básico, se puede elegir por ejemplo un carbonato de metal alcalino o una base orgánica terciaria tal como la N-metil-morfolina, la piridina o una trialcoholamina tal como trietilamina.

25 Como agente de hidrólisis ácida a la que se someten, si llega el caso, los productos de fórmula Ic o Ia, se puede citar el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético o el ácido acético. Estos ácidos pueden emplearse anhidros o en solución acuosa. Como agente de hidrólisis, se puede citar principalmente el sistema zinc-ácido acético.

30 Preferiblemente se utiliza un agente de hidrólisis ácida tal como ácido trifluoroacético anhidro o los ácidos

1 dos fórmico o acético acuoso para eliminar los grupos terc-
-butoxi-carbonilo o tritilo.

Preferiblemente se utiliza el sistema zinc-ácido
acético para eliminar el grupo tricloroetilo y la hidrogena
5 ción catalítica para eliminar los grupos bencilos, dibenci-
los y carbobenciloxi.

La reacción de la tiourea con el producto de fór-
mula Ic, en la que R_d representa un grupo cloroacetilo y R'_d
representa un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo, satu
10 rado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se
realiza preferiblemente en medio neutro o ácido. Este tiem-
po de reacción está descrito por Masaki/J.A.C.S., 90, 4508
(1968).

Los productos de fórmula Ic, Ia o Ib pueden sali-
15 ficarse según los métodos usuales. La salificación puede
por ejemplo obtenerse por acción sobre estos ácidos de una
base mineral tal como por ejemplo hidróxido de sodio o de
potasio o bicarbonato de sodio, o una sal de un ácido carbo
xílico alifático sustituido o no sustituido, tal como el
20 ácido dietilacético, ácido etilhexanoico o más especialmente
el ácido acético.

Las sales preferidas de los ácidos anteriormente
citados son las sales de sodio.

La salificación puede obtenerse igualmente por ac
25 ción de una base orgánica como la trietilamina.

Para la preparación de las sales, los solvatos de
ácidos libres pueden utilizarse igualmente como productos
de partida en lugar de los ácidos libres. Se pueden citar
por ejemplo los solvatos obtenidos con agua, ácido fórmico
30 o un alcohol.

1 Los solvatos con un alcohol, más particularmente
etanol, pueden también obtenerse por ejemplo tratando con
una mezcla de alcohol y agua el solvato formado con ácido
fórmico, siguiéndose este tratamiento por una concentración
5 de la solución.

Esta salificación se realiza preferiblemente en
un disolvente o una mezcla de disolventes, tales como agua,
éter etílico, metanol, etanol o acetona.

10 Las sales se obtienen en forma amorfa o cristali-
na según las condiciones de reacción empleadas.

Las sales cristalizadas se preparan preferiblemen-
te haciendo reaccionar los ácidos libres o sus solvatos for-
mados, por ejemplo con ácido fórmico o etanol con una de las
sales de los ácidos carboxílicos alifáticos antes menciona-
15 dos, preferiblemente con acetato de sodio.

En la preparación de una sal de sodio, la reacción
se realiza en un disolvente orgánico apropiado, tal como por
ejemplo metanol, disolvente que puede contener pequeñas can-
tidades de agua.

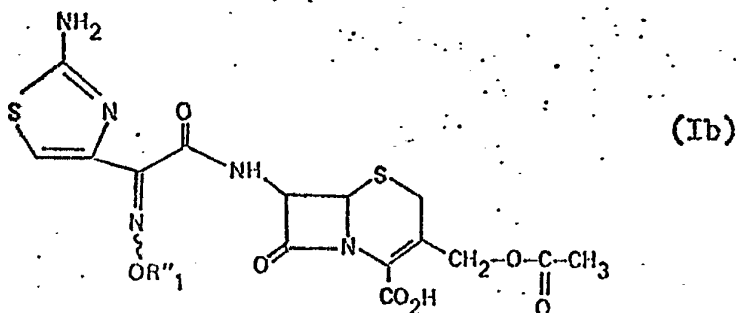
20 Además es posible transformar sales amorfas en su
forma cristalizada. Para este efecto, una sal amorfa de so-
dio, que puede estar en forma de un solvato con, por ejemplo,
0,5, 1 ó 1,5 moles de agua, puede disolverse en un disolven-
te orgánico apropiado, preferiblemente un alcohol de bajo
25 peso molecular, tal como metanol; la cristalización puede
entonces efectuarse directamente o por adición de otros di-
solventes, por ejemplo etanol, isopropanol, n-butanol, ace-
tona, éteres y en general disolventes orgánicos miscibles en
el metanol.

30 Si el producto de partida, el disolvente o los dos

1 constituyentes contienen agua, la sal cristalizada puede ob-
 tenerse en forma de hidrato. Por ejemplo, la sal de sodio
 cristalizada del ácido 3-acetoximetil-7-2-(2-amino-4-tiazol-
 5 ro sin ha podido aislarse con por ejemplo, 0,5, 1 ó 1,5 mo-
 les de agua.

El invento tiene igualmente por objeto una varian-
 te de procedimiento de preparación de los productos de fórmula
 la Ib:

10

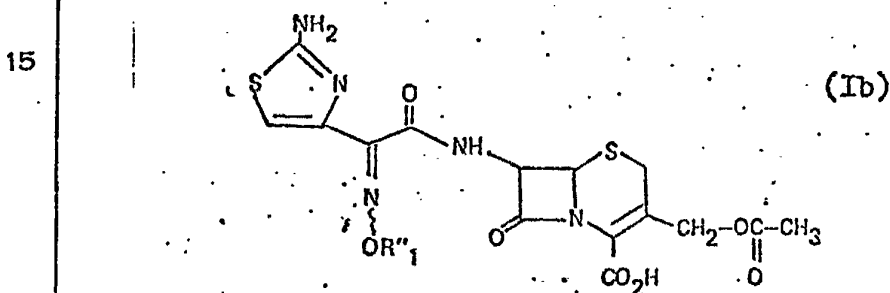


15

y sus sales, fórmula Ib en la que R''₁ representa un átomo
 de hidrógeno o un radical alcoholo saturado o insaturado
 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que corresponde a un
 20 producto de fórmula I' en la que R_c y A representan cada
 uno un átomo de hidrógeno y R'_c representa un átomo de hidró-
 geno o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene
 de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque o bien se
 trata con un ácido una sal de un producto de fórmula Ic
 25 en la que R_d representa un grupo fácilmente eliminable por
 hidrólisis ácida y R'_d representa un grupo fácilmente elimi-
 nable por hidrólisis ácida o un radical alcoholo saturado o
 insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono para obte-
 ner un producto de fórmula Ib o bien se trata con un agente
 30 de hidrogenolisis una sal de un producto de fórmula Ic en

1 la que R_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrogenólisis y R'_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrogenólisis o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono para obtener una
 5 sal de un producto de fórmula Ib o bien se trata con tiourea una sal de un producto de fórmula Ic en la que R_d representa un grupo cloroacetilo y R'_d representa un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono para obtener una sal de un producto de fórmula Ib.

El invento tiene igualmente por objeto una variante de procedimiento de preparación de los productos de fórmula Ib:



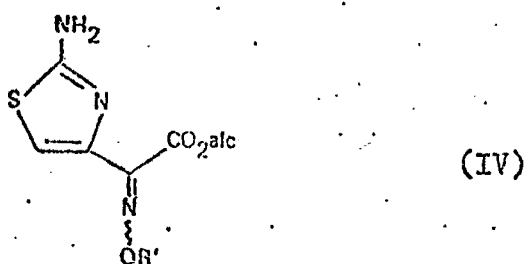
20 y sus sales, fórmula Ib, en la que R''_1 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que corresponde a un producto de fórmula I, en la que R y A representan cada uno un átomo de hidrógeno y R' representa un átomo de hidrógeno
 25 o un radical alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque, o bien se trata con un ácido una sal de un producto de fórmula Ia, en la que R_1 representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida y R'_1 representa un grupo fácilmente eliminable
 30 por hidrólisis ácida o un radical alcoholo, saturado o insa

1 turado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener
un producto de fórmula Ib, o bien se trata con un agente de
hidrogenolisis una sal de un producto de fórmula Ia, en la
que R_1 representa un grupo fácilmente eliminable por hidro-
5 genolisis y R'_1 representa un grupo fácilmente eliminable
por hidrogenolisis o un radical alcoholo saturado o insatu-
rado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener
una sal de un producto de fórmula Ib.

El ácido utilizado para hidrolizar las sales de
10 los productos de fórmula Ic o de fórmula Ia, en las que R_d
y R_1 representan un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis
ácida y R'_d y R'_1 representan un grupo fácilmente elimi-
nable por hidrólisis ácida o un radical alcoholo, saturado
o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es pre-
15 feriblemente el ácido fórmico. Sin embargo, se puede utili-
zar el ácido trifluoroacético o el ácido acético. Estos áci-
dos pueden emplearse anhidros o en solución acuosa.

Como agentes de hidrogenolisis, a la que se some-
ten las sales de los productos de fórmula Ic o de fórmula
20 Ia, en las que R_d y R_1 representan un grupo fácilmente eli-
minable por hidrogenolisis y R'_d y R'_1 representan un grupo
fácilmente eliminable por hidrogenolisis o un radical alco-
hilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de
carbono, se puede citar la hidrogenación catalítica.

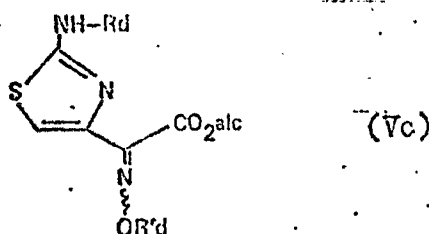
25 El invento tiene igualmente por objeto un procedi-
miento de preparación de los productos de fórmula IIc, tal
como se ha definido anteriormente, caracterizado porque se
trata un producto de fórmula IV:



en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcohilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Alc representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, bien con un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, bien, cuando R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono con un derivado funcional del grupo cloroacetilo para obtener un producto de fórmula Vc:

10

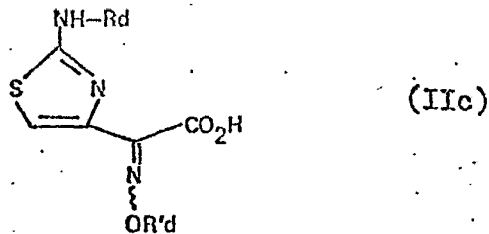
15



en la que R_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida por hidrogenólisis o un grupo cloroacetilo y R'_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis; un grupo cloroacetilo o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que cuando R'_d representa un grupo cloroacetilo, es lo mismo para R_d, tratándose el producto de fórmula Vc con una base y luego con un ácido para obtener el producto de fórmula IIc:

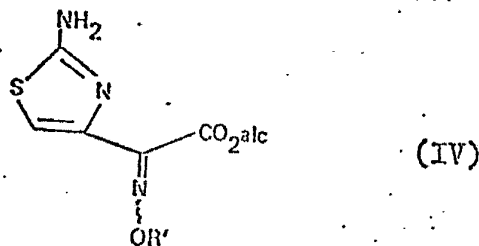
25

30

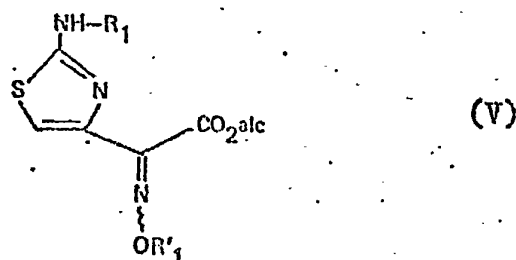


en la que R_d y R'_d tienen el significado indicado anteriormente.

El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula II, tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque se trata un producto de fórmula IV:

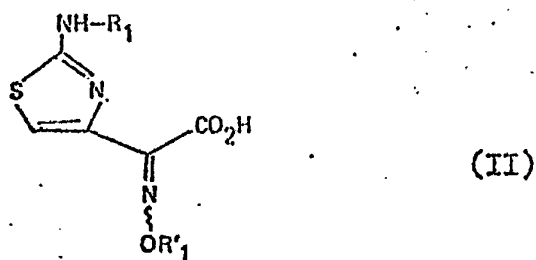


en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alc representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis para obtener un producto de fórmula V:



30 en la que R_1 representa un grupo fácilmente eliminable por

1 hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y R'_1 representa un
 grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hi-
 drogenolisis o un radical alcohilo saturado o insaturado,
 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tratándose el produc-
 5 to de fórmula V con una base, y luego con un ácido para ob-
 tener un producto de fórmula II:



10 en la que R_1 y R'_1 tienen el significado indicado anterior-
 mente.

En un modo de ejecución del procedimiento de pre-
 15 paración de los productos de fórmula IIc o de los productos
 de fórmula II, el derivado funcional de un grupo fácilmente
 eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis es pre-
 feriblemente el cloruro de tritilo utilizado en presencia
 de trietilamina, u otras bases aminadas terciarias, tales
 20 como otras trialcoholaminas, metilmorfolina o piridina.

Igualmente se pueden utilizar otros derivados fun-
 cionales de grupos fácilmente eliminables por hidrólisis
 ácida o por hidrogenolisis. Entre estos derivados, se puede
 citar el cloroformiato de terc-butilo preparado in situ o
 25 el azidoformiato de terc-butilo, el cloroformiato de triclo-
 roetilo o de bencilo, el anhídrico mixto formil-acético pre-
 parado in situ, cloruro u otro halogenuro de bencilo o de
 dibencilo, el anhídrido ftálico o la N-carbetoxi-ftalimida.

El derivado funcional del grupo cloroacetilo es
 30 preferiblemente anhídrico cloroacético o un halogenuro, tal

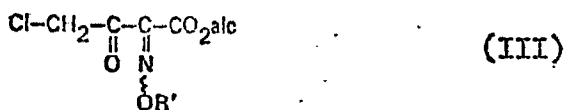
1 como el cloruro de monocloroacetilo.

En el caso en que la reacción con objeto de obtener un producto de fórmula Vc se efectúa con un halogenuro de cloroacetilo, se trabaja preferiblemente en presencia de un agente básico idéntico a los mencionados anteriormente.

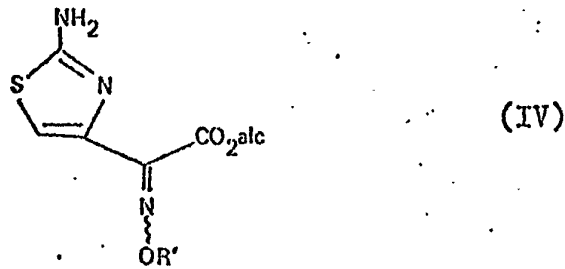
La base que se utiliza para saponificar el producto de fórmula V o de fórmula Vc es preferiblemente, la sosa, pero igualmente se pueden utilizar otras bases, tales como la potasa o la barita.

10 El ácido que se utiliza para aislar el ácido de fórmula II o de fórmula IIc es preferiblemente ácido clorhídrico diluido, pero igualmente se puede utilizar ácido acético o ácido fórmico.

Igualmente el invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula IV, tal como el definido anteriormente, caracterizado porque se hace reaccionar la tiourea con un producto de fórmula III.



20 en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcohol saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alc representa un radical alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener después de tratamiento con una base, un producto de fórmula IV:



en la que R' y alc tienen el significado antes citado.

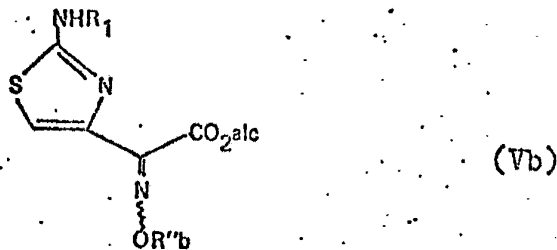
En un modo preferido de ejecución de este procedimiento, la base que se utiliza para obtener el producto de fórmula IV es el acetato de potasio. Sin embargo se pueden utilizar los carbonatos y carbonatos ácidos de metales alcalinos, la sosa o la potasa diluidas.

10

El invento tiene igualmente por objeto una variante del procedimiento de preparación de los productos de fórmula V, descrito anteriormente.

Esta variante para la preparación de los productos de fórmula Vb:

15



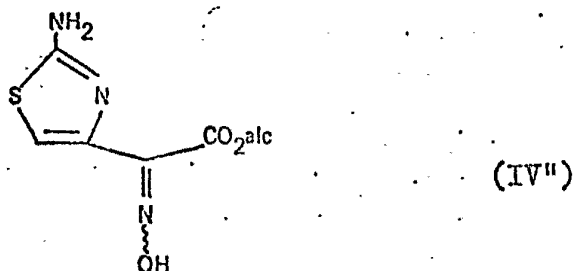
en la que R₁ representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, R'_b representa un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alc representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y que corresponde a un producto de fórmula V, tal como el definido anteriormente, en la que R₁ representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis y R'₁ representa un ra-

25

30

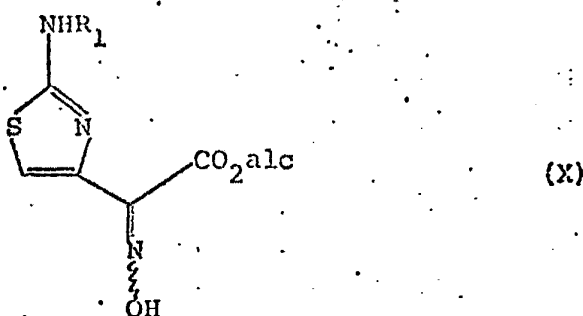
1 dical alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4
átomos de carbono, se caracteriza porque se trata un produc-
to de fórmula IV''':

5



10 con un equivalente de un derivado funcional de un grupo fá-
cilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenoli-
sis, para obtener un producto de fórmula X:

15



20 que se trata con un agente de alcoholación, para obtener el
producto de fórmula Vb deseado.

En un modo de ejecución de este procedimiento, el
derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hi-
drólisis ácida o por hidrogenólisis es preferiblemente el
cloruro de tritilo. Entonces se trabaja en presencia de una
25 base preferiblemente la trietilamina. Igualmente se pueden
utilizar otras bases, tales como otras trialcoholaminas, la
metilmorfolina o la piridina.

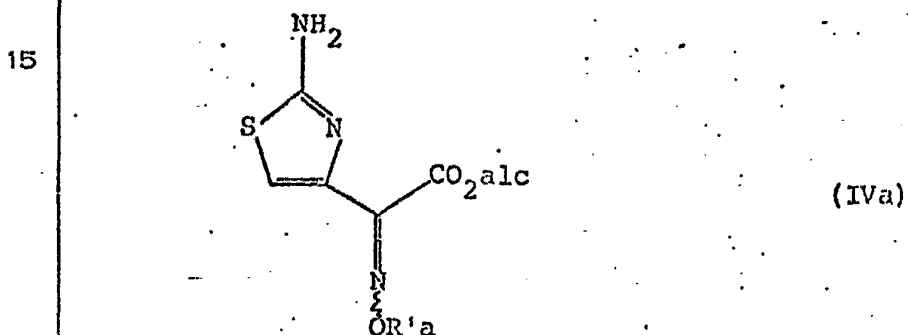
Igualmente se pueden utilizar otros derivados fun-
cionales de grupos fácilmente eliminables por hidrólisis áci-
30 da o hidrogenólisis, tales como cloroformiato o azidoformia-

1 to de terc-butilo, cloroformiato de tricloro-etilo o dibencilo, anhídrido mixto formil-acético preparado in situ, cloruro u otro halogenuro de bencilo o de dibencilo, anhídrido ftálico o la N-carbetoxi-ftalimida.

5 El agente de alcoholilación que se utiliza para preparar los productos de fórmula Vb es preferiblemente un halogenuro de alcoholo, tal como yoduro de alcoholo o un sulfato de alcoholo.

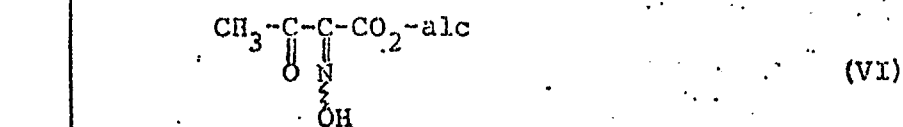
10 El invento tiene igualmente por objeto una variante del procedimiento de preparación de productos de fórmula IV, descrito anteriormente.

Esta variante para la preparación de los productos de fórmula IVa:



en la que alc representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y R'_a representa un radical alcoholo saturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y que corresponde a un producto de fórmula IV, tal como el definido anteriormente, en la que R' representa un radical alcoholo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se caracteriza porque se trata un producto de fórmula VI:

25



1 presenta un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo satura
do que tiene de 1 a 4 átomos de carbono cuando X representa
un átomo de bromo y en el que, para la reacción de la tiourea,
bien se trabaja en un disolvente acuoso, bien se trabaja a
5 temperatura ambiente, en presencia de una cantidad sensible
mente estequiométrica de tiourea y llevando a cabo la reac-
ción en un tiempo limitado a algunas horas, o bien se traba
ja reuniendo todas las condiciones antes enunciadas.

El invento tiene igualmente por objeto un procedi
10 miento de preparación de productos de fórmula IV, tal como
la definida anteriormente, en la forma sin, que consiste en
hacer reaccionar la tiourea con un producto de fórmula III,
tal como el definido anteriormente y se caracteriza porque,
bien se trabaja en un disolvente acuoso, bien se trabaja a
15 temperatura ambiente, en presencia de una cantidad sensible
mente estequiométrica de tiourea y llevando a cabo la reac-
ción en un tiempo limitado de algunas horas, o bien se tra-
baja reuniendo todas las condiciones antes citadas.

Finalmente el invento tiene por objeto un procedi
20 miento de preparación de productos de fórmula IVa, tal como
la definida anteriormente, que consiste en hacer reaccionar
la tiourea con un producto de fórmula VIII, tal como la de-
finida anteriormente, y se caracteriza porque, bien se tra-
baja en un disolvente acuoso, bien se trabaja a temperatura
25 ambiente, en presencia de una cantidad sensiblemente este-
quiométrica de tiourea y llevando a cabo la reacción en un
tiempo limitado de algunas horas, o bien se trabaja reunien-
do todas las condiciones antes enunciadas.

Es por esto porque los productos de fórmula IV ob-
30 tenidos en los ejemplos 3, 8, 10, 12 y 21 tienen la configu-

1 ración sin.

Los productos de fórmula general I' principalmente los de fórmula general I y particularmente los que están en la forma sin, poseen una actividad antibiótica muy buena por una parte sobre las bacterias gram (+), tales como los estafilococos, estreptococos, principalmente los estafilococos resistentes a las penicilinas, y por otra parte, sobre las bacterias gram (-), principalmente las bacterias coliformes, las Klebsiella, las Salmonella y los Proteus.

10 Estas propiedades hacen que dichos productos farmacéuticamente aceptables sean aptos para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de afecciones por gérmenes sensibles y principalmente en las estafilococias, tales como septicemias de estafilococos, estafilococias malignas de la cara o cutáneas, piodermatitis, heridas sépticas o supurantes, ántrax, flemones, erisipelas, estafilococias agudas primitivas o postgripales, bronconeumonías, supuraciones pulmonares.

20 Estos productos farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse igualmente como medicamentos en el tratamiento de colibacilosis e infecciones asociadas, en las infecciones de Proteus, de Klebsiella y de Salmonella y en otras afecciones provocadas por bacterias gram (-).

25 Los productos de fórmula I farmacéuticamente aceptables pueden emplearse para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno al menos de dichos productos y principalmente uno de ellos de estructura sin descritos en los ejemplos.

30 Entre estas composiciones, es preciso mencionar más particularmente las composiciones farmacéuticas que con

1 tienen, como principio activo, uno al menos de los productos de fórmula general I, en la que R representa un átomo de hidrógeno, R' representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y A representa un átomo de hidrógeno o de sodio.

Igualmente es preciso mencionar las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo:

10 - El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin; este producto está principalmente descrito en el Ejemplo 4, 6, 20 o 22,

15 - o la sal de sodio con el ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin; este producto está descrito principalmente en el Ejemplo 7,

- o la sal de sodio cristalizada del ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

20 o uno al menos de los productos siguientes:

25 - El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin y sus sales con los metales alcalinos, alcalino-térreos, magnesio o bases orgánicas aminadas, farmacéuticamente aceptables,

30 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)-oximino)acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-térreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas, farmacéuticamente aceptables,

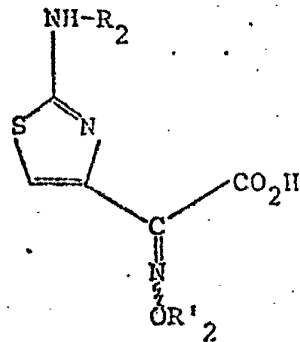
1 - Acido 3-acetoximetil-7-2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-((1-metil-etoxi)-imino)acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-tér-
reos, magnesio o las bases orgánicas aminadas farmacéutica
5 mente aceptables.

Estas composiciones pueden administrarse por vía
bucal, rectal, parenteral o por vía local en aplicación tó-
pica sobre la piel o las mucosas.

Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en
10 las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medi-
cina humana, como por ejemplo comprimidos, sencillos o en
grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios,
preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se prepa-
ran según los métodos usuales. El o los principios activos
15 pueden estar incorporados en los excipientes habitualmente
empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como
talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magne-
sio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos gra-
sos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, gli-
20 coles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsi-
ficantes, conservadores.

La dosis administrada es variable según la afec-
ción tratada, el paciente, la vía de administración y el
producto considerado. Por ejemplo puede estar comprendida
25 entre 0,250 g y 4 g al día, por vía oral en el hombre con
el producto descrito en el Ejemplo 4 ó 7 ó incluso compren-
dida entre 0,500 g y 1 g, tres veces al día, por vía intra-
muscular.

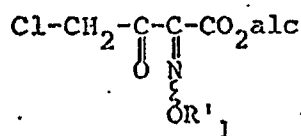
El invento permite obtener, como productos indus-
30 triales nuevos los productos de fórmula general:



en la que R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis y R'_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcohilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que R'_2 no puede representar un átomo de hidrógeno, cuando R_2 representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, así como los productos de fórmula general:

10

15



en la que R'_1 representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcohilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alc representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

25

El invento permite igualmente obtener como productos industriales nuevos, los productos de fórmula Ic, tal como la definida anteriormente, útiles para la preparación de productos de fórmula Ib, tal como la definida anteriormente.

30

- 1 -2-butiloxi-imino-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isóme-
ro sin y sus sales con los metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, el magnesio o bases orgánicas aminadas;
- 5 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(2-metil-propiloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxí-
lico, isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcali-
no-térreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;
- 10 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1,1-dimetil-etoxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxí-
lico, isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcali-
no-térreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;
- 15 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(2-buteniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;
- 20 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(2-butiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;
- 25 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(3-butiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;
- 30 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(viniloxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isóme-
ro sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-térreos,

1 magnesio o las bases orgánicas aminadas;

- Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1-propeniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
5 rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;

- Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1-propiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;

10 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1-buteniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;

15 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1-etiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;

20 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(2-propiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;

25 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1-butiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-
rreos, magnesio o bases orgánicas aminadas.

Los ejemplos siguientes ilustran este invento aun
que sin limitarla.

1 Ejemplo 1: Acido 3-acetoximetil-7 [2-(2-tritilamino-4-tiazolil)2-tritilhidroxiimino-acetamido] cef-3-em-4-carboxilico

5 Etapa A: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetato de etilo

10 Se ponen 2 g de γ -cloro- α -oximinoacetilacetato de etilo en 5 cm³ de etanol y 0,76 g de tiourea y se agita a la temperatura ambiente durante dieciséis horas en total con lo que cristaliza el clorhidrato, que se diluye con 5 cm³ de éter, se filtra con succión, se enjuaga con etanol-éter (1:1) y a continuación con éter, y se obtienen 1,55 g de clorhidrato.

15 Se disuelven los 1,55 g de clorhidrato obtenidos a 40-50°C en 8 cm³ de agua y a continuación se neutraliza hasta pH 5-6 por adición de acetato de sodio. Cristaliza la amina libre. Se enfría en hielo y luego se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 1,22 g del isómero anti, punto de fusión: 154°C.

20 Se reúnen las aguas madres y de lavado de varios ensayos, se concentran, se toman de nuevo en agua, se lava con éter, se añade carbonato ácido de sodio, se filtra con succión, se lava con agua y se obtienen 1,9 g de un producto que da lugar a dos manchas en cromatografía de capa delgada, y que se purifica por cromatografía sobre sílice, con elución por éter. Se reúnen las fracciones puras del isó-
25 mero sin, se concentra, se empasta con éter, se filtra con succión, se seca y se obtienen 50 mg de este isómero.

Etapa B: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiiminoacetato de etilo.

30 A una solución de 5,4 g del producto prepa-

1 rado en la Etapa A en 54 cm³ de cloroformo y 7,5 cm³ de
trietilamina, se añade a + 10°C una solución de 15 g de
cloruro de tritilo en 30 cm³ de cloroformo. Después de
5 una hora de reposo, se lava con 40 cm³ de agua, 20 cm³ de
agua que contienen 4 cm³ de ácido clorhídrico normal, se
decanta, se seca y se concentra a sequedad.

El residuo se toma de nuevo con 10 cm³ de -
éter, se añaden 50 cm³ de metanol, se agita, se filtra con
succión, se lava con metanol y se obtienen en dos porcio-
10 nes 14,2 g del producto esperado.

Etapa C: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritilhidro-
xiiminoacético

10,5 g del éster obtenido en la Etapa B se po-
nen en suspensión en condiciones próximas a las de reflujo
15 en 55 cm³ de dioxano. Se añaden lentamente 17 cm³ de sosa
2N. Se efectúa a continuación un ligero tratamiento a re-
flujo, se deja enfriar y se filtra con succión la sal. Se
toma de nuevo la sal con 60 cm³ de cloruro de metileno, 20
cm³ de agua y 2 cm³ de ácido acético. Se filtra con suc-
20 ción el ácido, se lava con agua y se obtiene una primera
porción de 7 g de ácido.

Se evapora el dioxano de las aguas madres, se
añaden 20 cm³ de cloruro de metileno, 10 cm³ de agua y 1
cm³ de ácido acético. Se aísla una segunda porción de 1,5
25 g del mismo producto; o sea, en total, 8,5 g.

Análisis: C₄₃H₃₃O₃N₃S.0,5H₂O

Calculado: C 75,85; H 5,03; N 6,17; S 4,7

Encontrado: 75,8 4,9 5,9 4,6

30

1 Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7 [2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritilhidroxiimino-acetamido] cef-3-em-4-carboxílico.

5 Se agita una suspensión de 8,5 g de ácido preparado en la etapa C en 50 cm³ de metanol y se añaden 5 cm³ de N-metilmorfolina. Se agita diez minutos a 30°C, se añaden 30 cm³ de cloruro de metileno, se concentra, se añaden 100 cm³ de éter, se tritura, se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se obtiene una primera porción de 7,2 g de sal. Se concentra a sequedad, se toma de nuevo en éter y se obtiene una segunda porción del mismo producto.

10 Se ponen en suspensión con agitación en atmósfera de gas inerte 4,24 g de la sal de morfolina arriba indicada en 60 cm³ de cloruro de metileno.

15 Se agita durante cinco minutos, se deja enfriar a -5°C y se añaden 6 cm³ de una solución molar de cloroformiato de isobutilo en cloruro de metileno. Se deja durante quince minutos en agitación a -5°C, se enfría a -20°C y se añade una solución de 1,36 g de ácido 7-amino cefalosporánico en 25 cm³ de cloruro de metileno y 1,4 cm³ de trietilamina. Se deja una hora a la temperatura ambiente, se lava con 50 cm³ de agua que contienen 10 cm³ de ácido clorhídrico N, se filtra con succión, se decanta, se lava con agua y se concentra a sequedad. Se tritura en éter, se filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 4,5 g de producto bruto.

25 Se agita el producto bruto una hora a +10°C en 10 cm³ de cloruro de metileno. Se filtran con succión los insolubles y se enjuaga con cloruro de metileno. Se añaden 50 cm³ de éter al filtrado, se agita, se filtra con

1 succión el precipitado, se lava con éter y se obtienen
2,29 g del producto esperado.

Se obtiene todavía una segunda porción de 0,856
g, o sea un total de 3,146 g del producto esperado.

5 Ejemplo 2: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-hidroxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

10 Se ponen en suspensión 2,29 g del producto ob-
tenido en el ejemplo 1 en 18,4 cm³ de ácido fórmico acuoso
al 50%. Se mantiene bajo agitación enérgica durante quin-
ce minutos a 55°C.

15 Se deja enfriar, se añaden 10 cm³ de agua, se
filtra con succión, se lava con agua, se concentra a vacío,
se añade acetona, se filtra con succión, se añaden 30 cm³
de éter, se agita, se filtra con succión, se lava con éter
y se obtienen 0,665 g del producto. Se obtienen todavía
0,123g del producto que cristaliza, o sea un total de 0,788
g.

20 Se disuelven 0,735 g del producto en 7,5 cm³
de etanol y 7,5 cm³ de acetona. Se añaden 70 mg de carbon-
activo, se filtra con succión, se expulsan los disolven-
tes, se tritura en etanol, se lava con etanol y se obtie-
nen 0,450 g de una primera porción y luego 0,105 g en una
segunda porción.

25 Infrarrojo: >C=O 1774 cm⁻¹ (β -lactama)
1740 cm⁻¹
1676 cm⁻¹
C=C NH₂ 1630 cm⁻¹
NH 1520 cm⁻¹

30

1 Ejemplo 3: Acido 3-acetoximetil-7[(2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico.

Etapa A: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo.

5 Se introduce 1 g de γ -cloro- α -metoxiiminoacetato de etilo en 3 cm³ de etanol absoluto y ^{se añaden/}0,42 g de tiourea molida. Se agita a la temperatura ambiente durante dos horas aproximadamente. Se diluye con 60 cm³ de éter, el clorhidrato obtenido cristaliza, se agita, se filtra
10 con succión, se lava, se seca y se obtienen 685 mg de clorhidrato. Se disuelven en 4 cm³ de agua a 50°C, se añade acetato de potasio hasta pH 6, y cristaliza la amina liberada. Se deja enfriar, se filtra con succión, se lava con
15 agua, se seca y se obtienen 270 mg del producto esperado. Punto de fusión, 161°C. El producto obtenido tiene la configuración sin.

RMN (CDCl₃, 60 MHz), partes por millón: 4 (N-OCH₃), 6,7 (protón del anillo tiazólico).

Etapa B: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo.

20 4,6 g del producto preparado según la etapa precedente se disuelven a 30°C en 92 cm³ de cloruro de metileno. Se enfría a -10°C, se añaden 2,9 cm³ de trietilamina, se enfría todavía hasta -35°C, se añaden en 15 minutos 6,1
25 g de cloruro de tritilo, se deja volver a la temperatura ambiente; todo lo cual tiene, por tanto, una duración de dos horas y media. Se lava con agua, y a continuación con ácido clorhídrico 0,5N y con acetato sódico en agua. Se
30 seca, se concentra, se toma de nuevo en éter, se concentra nuevamente, se disuelve en metanol, se añade agua y éter,

1 se deja cristalizar, se filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 6,15 g del producto esperado; punto de fusión: 120°C.

5 El producto obtenido tiene la configuración sin.

Etapa C: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acético.

10 7,01 g del éster obtenido en la etapa B se disuelven en 35 cm³ de dioxano. Se lleva a 110°C en baño de aceite y se añaden en 5 minutos 9 cm³ de sosa 2N, se deja 30 minutos a reflujo con agitación. Cristaliza la sal de sodio. Se enfría, se filtra con succión, se lava con dioxano y a continuación con éter, y se obtiene una primera porción de 5,767 g de sal. Se concentran las aguas madres y se obtiene una segunda porción de 1,017 g, o sea un total de 6,784 g de sal.

15 Se ponen 3,06 g de sal en 65 cm³ de cloruro de metileno y 6,5 cm³ de ácido clorhídrico 2N, se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad para obtener cuantitativamente el ácido libre.

20 El producto obtenido tiene la configuración sin.
RMN (SODM, 60 MHz), partes por millón: 3,68 (N-OCH₃) 6,6 (protón del anillo tiazólico).

25 Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

30 El ácido seco obtenido en la Etapa C se disuelve en 30 cm³ de cloruro de metileno seco. Se añaden 0,78 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se filtra con succión la -

1 diciclohexilurea formada, se enfría a -10°C , se añade una
solución de 1,01 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 13
5 cm^3 de cloruro de metileno y $0,9 \text{ cm}^3$ de trietilamina. Se
deja volver a la temperatura ambiente, se añade 1 cm^3 de
ácido acético, se filtra con succión, se lava con agua adi-
10 cionada de ácido clorhídrico y a continuación con agua,
se seca, se concentra a sequedad, se toma de nuevo con 10
ml de dioxano, se añade 1 cm^3 de agua y 3 cm^3 de solu-
ción saturada de carbonato ácido de sodio. Se agita, se
15 filtra con succión, se lava y se concentra a sequedad.
Se toma de nuevo en cloruro de metileno, se lava con 10
 cm^3 de agua y con 5 cm^3 de ácido clorhídrico normal, se
decanta, se lava con agua, se seca, se tritura en éter y
se obtienen 1,747 g de producto bruto que se purifica por
disolución en acetato de etilo seguido por precipitación
en éter. Se obtienen 1,255 g de producto puro.

El producto obtenido tiene la configuración
sin.

20 El γ -cloro- α -metoxiiminoacetilacetato de etilo
utilizado al principio del ejemplo 3 se ha preparado como
sigue:

Se ponen 22,5 g de γ -cloro- α -oxiiminoacetil-
acetato de etilo en 100 cm^3 de cloruro de metileno.

25 Se introduce en un baño de hielo y se añade
lentamente, con agitación, una solución fresca de diazo-
metano (de 21,6 g/l), en una cantidad total de 275 cm^3 ,
Se deja 5 minutos en contacto y se destruye el exceso de
diazometano con un poco de alúmina. Se concentra, y a con-
30 tinuación se purifica por elución sobre sílice con cloruro
de metileno. Se obtienen 11,93 g del producto esperado.

1 El 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo utilizado en el ejemplo 3 se ha preparado igualmente como sigue:

Etapa α : 2-acetil-2-metoxiiminoacetato de etilo.

5 Se introducen 180 g de 2-acetil-2-hidroxiiminoacetato de etilo bruto en 900 cm³ de acetona pura. A 10°C en atmósfera de nitrógeno, se añaden 234 g de carbonato de potasio; se introducen a continuación 103 cm³ de sulfato de dimetilo. Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se añade hielo, se vierte en 4 litros de agua, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, 10 se seca y se destilan los disolventes. Se obtienen 185 g del producto esperado.

Etapa β : 4-bromo-2-metoxiiminoacetilacetato de etilo.

15 Se ponen 197 g del producto obtenido como en la etapa α en 1 litro de cloruro de metileno y se añaden 200 mg de ácido paratoluensulfónico. A 20°C, se introduce la décima parte de la solución de 191 g de bromo puro en 200 cm³ de cloruro de metileno. Cuando se inicia la reacción, se introduce el resto de la solución de bromo en el 20 transcurso de 1 hora, aproximadamente a 20°C. Se deja luego que la temperatura ascienda a 25°C para terminar la reacción, se lava con agua de hielo, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se destila el disolvente. Se obtienen 268 g del producto esperado.

Etapa γ : 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo.

25 Se introducen 80 g de tiourea en 270 cm³ de etanol y 540 cm³ de agua. Se introducen, en atmósfera de nitrógeno, en el transcurso de media hora, 268 g del pro 30

1 ducto obtenido en la etapa β en 270 cm³ de etanol. Se agi
 ta durante una hora hacia 20°C. Se deja enfriar a aproxi-
 madamente 15°C y se introduce, en pequeñas porciones, car-
 bonato ácido de potasio hasta pH 5. Se filtra con succión,
 5 se lava con agua, se seca y se obtienen 133,8 g del produc
 to esperado. El producto obtenido es idéntico al que se
 obtuvo en la etapa A.

Ejemplo 4: Acido 3-acetoximetil-7 [2-(2-amino-4-tiazolil)-2-
 -metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

10 Se agitan 0,975 g del producto obtenido en el
 ejemplo 3 durante 10 minutos a 55°C en 4 cm³ de ácido fór-
 mico acuoso al 50%. Se añaden 4 cm³ de agua, se filtra
 con succión, y se concentra a sequedad a vacío. Se tritura
 en 2 cm³ de etanol, se filtra con succión, se lava con ete-
 15 nol y luego con éter, y se obtienen 0,428 g de producto pu
 ro.

Análisis: C₁₆H₁₇O₇N₅S₂

Calculado: C % 42,19 H% 3,76 N% 15,37 S% 14,08

Encontrado: 42,3 4,1 15,2 13,8

20 El producto obtenido tiene la configuración
sin.

RMN (SODM, 60 MHz) p.p.m. 2,03 ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{CH}_3$), do-
 blete 9,58

J = 8 HZ (CONH) 6,76 (protón del anillo tia-
 25 zólico).

Ejemplo 5: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-
 -[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)acetamido]-
 -cef-3-em-4-carboxílico.

30 El ácido 3-acetoximetil-7- [2-(2-tritilamino-
 -4-tiazolil)-2-(metoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxí-

1 lico bruto obtenido como se ha indicado en el ejemplo 3 a
partir de la condensación del ácido 2-(2-tritilamino-4-
-tiazolil)-2-metoxiiminoacético en forma de anhídrido pre-
parado con ayuda de dicitclohexilcarbodiimida y de 40,8 g
5 de ácido 7-aminocefalosporánico, se pone en solución en
350 cm³ de dioxano. Se añaden lentamente, con agitación,
350 cm³ de éter sulfúrico y a continuación 33 cm³ de die-
tilamina. Se agita durante 20 minutos, y se filtra con
succión la sal de dietilamina del ácido 2-(2-tritilamino-
10 -4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético que ha cristalizado. Se
lava esta sal dos veces con 30 cm³ de la mezcla dioxano-
éter anterior y se obtienen 62,6 g. Se concentra el fil-
trado hasta consistencia siruposa y se añaden aproximada-
mente 2 litros y medio de éter sulfúrico. Se agita y se
15 filtra con succión. Se obtienen 110,3 g de la sal de die-
tilamina buscada. El producto obtenido tiene la configu-
ración sin.

Ejemplo 6: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(metoxiimino)acetamido-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Se añaden 36 g del producto obtenido en el
ejemplo 5 en 180 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50% man-
tenido a 50°C, Se agita durante 20 minutos a 50°C, se fil-
tra con succión el trifenilcarbinol formado. Se añaden
180 cm³ de etanol, se concentra a sequedad a presión redu-
cida. Se toma de nuevo el residuo con una mezcla de 100
25 cm³ de agua y 20 cm³ de etanol y se concentra de nuevo. Se
toma nuevamente con 100 cm³ de agua, se agita 15 minutos
a 15°C, se filtra con succión, se lava con agua y a conti-
nuación con éter y se obtienen 15,6 g del producto espera-
do.
30

1 El producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 4.

5 Ejemplo 7: Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)acetamido-cef-3-em-4-carboxílico.

10 45,55 g de ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico puro obtenidos según los procedimientos de los ejemplos 4 ó 6 se adicionan a 100 cm³ de agua destilada. Se añaden progresivamente 8 g de carbonato ácido de sodio, añadiendo aproximadamente 20 cm³ de etanol.

15 Se añaden 80 cm³ de etanol y 4,5 g de carbón activo, se agita 5 minutos, se filtra, se enjuaga con etanol y se concentra a sequedad a vacío. Se toma de nuevo con 100 cm³ de etanol, se concentra a sequedad y se disuelve el residuo en 100 cm³ de metanol. Se añaden 20 2 litros de acetona, se agita energicamente, se filtra con succión, se enjuaga con acetona, y a continuación con éter. Se obtienen, después de secado a vacío, 43,7 g de un producto blanco que se rehidrata al aire para alcanzar un peso final de 45,2 g. $[\alpha]_D^{20} = +55^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (con 0,8% de agua).

Análisis:

Calculado: C% 40,24 H% 3,38 N% 14,67 S% 13,43 Na% 4,81
Encontrado: 40,3 3,8 14,4 13,3 4,84

25 El producto obtenido tiene la configuración sin.

RMN (60 MHz, D₂O) p.p.m. : 2,01 (COCH₃), do-
blete de 9,53

30 J = 8 HZ (NHCO) 6,75 (protón tiazólico).

1 Ejemplo 8: Acido 3-acetoximetil-7(2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)oxiimino)acetamido)cef-3-em-4-carboxílico.

5 Etapa A: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)oxiimino)acetato de etilo:

a) 9,7 g de 2-hidroxiimino-4-cloroacetilacetato de etilo, 30 cm³ de acetona y 9,15 cm³ de 3-yodopreno se enfrían en hielo y se añaden 27,5 cm³ de sosa 2N, y se deja una hora a la temperatura ambiente.

10 b) Se añaden al medio de reacción 3,8 g de tiourea, se lleva a 60°C durante 15 minutos, y luego 45 minutos a la temperatura ambiente, se expulsa la acetona, se añade cloruro de metileno, agua, y carbonato de potasio, se agita, se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se concentra a sequedad, y se obtienen 9,75 g de residuo que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con éter; se aíslan 2,7 g de un producto que se toma de nuevo con éter isopropílico, se filtran con succión los cristales, se enjuaga, y se seca. Se obtienen 783 mg del producto esperado. Punto de fusión: 100°C. El producto obtenido tiene la configuración sin.

20 Etapa B: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)oxiimino)acetato de etilo:

25 Se mezclan 511 mg del producto preparado en la etapa A, 0,92 cm³ de dimetilformamida, 1,8 cm³ de cloruro de metileno y 0,29 cm³ de trietilamina. Se enfría a -15°C y se añaden 615 mg de cloruro de tritilo. Se deja a la temperatura ambiente una hora y media, se añaden 2 cm³ de ácido clorhídrico 1 N, y a continuación 5 cm³ de agua, se decanta, se seca, se concentra a sequedad y se obtienen 1,28 g

1 de producto bruto.

El producto obtenido tiene la configuración sin.

5 Etapa C: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)-oxiimino)acético.

Se calienta a 120°C una mezcla de 1,28 g del producto obtenido en la etapa B, de 6,2cm³ de dioxano y de 3cm³ de sosa 2 N. Se lleva a reflujo durante una hora, con lo que cristaliza la sal de sodio, que se filtra con succión, se enjuaga en una mezcla éter-dioxano, se seca y se aíslan 805 mg del producto.

15 Se toma de nuevo en 10 cm³ de cloruro de metileno y 3 cm³ de ácido clorhídrico 1 N, se agita hasta disolución, se decanta, se seca, se concentra a sequedad, se toma de nuevo en éter, se filtra con succión y se obtienen 715 mg del producto esperado; punto de fusión: 170°C.

El producto obtenido tiene la configuración sin.

20 Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)oxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Se mezclan 470 mg de producto preparado en la etapa C, 5 cm³ de cloruro de metileno y 130 mg de dicitclohexilcarbodiimida, se enjuaga con un poco de cloruro de metileno y se deja en agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente; se filtra con succión la dicitclohexilurea formada, se enfría de nuevo el filtrado y se añaden, en atmósfera de gas inerte, 136 mg de ácido 7-aminocefalosporánico en solución en 2,4 cm³ de cloruro de metileno y 0,14 cm³ de trietilamina. Se deja una hora y media a la temperatu-

30

1 ra ambiente, se añaden 2 cm³ de ácido clorhídrico 1 N y agua, se agita, se decanta, se lava con agua, se seca, se concentra y se obtienen 610 mg del producto bruto. El producto obtenido tiene la configuración sin.

5 Ejemplo 9: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-((2-propenil)oxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

Se llevan los 610 mg del producto obtenido en el ejemplo 8 y 3 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%, a 60°C durante 15 minutos, se añaden 4 cm³ de agua, se agita, se filtra con succión el trifenilcarbinol, se enjuaga con agua, se concentra a sequedad a vacío, se toma de nuevo en agua, se tritura, se filtra con succión, se enjuaga y se obtienen 120 mg del ácido buscado. Punto de fusión: 160°C.

15 Espectro Ultravioleta:

En etanol: máx 236 nm $E_1^1 = 375$ $\epsilon = 18000$
 inflexión 252 nm $E_1^1 = 316$
 inflexión 295 nm $E_1^1 = 138$ $\epsilon = 6600$

En una mezcla etanol-ácido clorhídrico N/10:

20 máx 263 nm $E_1^1 = 380$ $\epsilon = 18300$
 inflexión 280 nm $E_1^1 = 317$.

RMN (SODM, 90 MHz) p.p.m. : 2,02 (OAc) 6,68 (protón tiazólico).

25 El ejemplo tiene, por consiguiente, la configuración sin.

Ejemplo 10: Acido 3-acetoximetil-7[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(etoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

Etapas A: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetato de etilo:

30 a) Se ponen 19,4 g de γ -cloro- α -oxiiminoaceto-

1 acetato de etilo en 60 cm^3 de acetona y $14,3 \text{ cm}^3$ de sulfato de dietilo. Se enfría 10 minutos en baño de hielo y se añaden en 30 minutos 55 cm^3 de sosa 2N, después de lo cual se agita durante 40 minutos;

5 b) se añaden al medio de reacción 7,6 g de tiourea, se lleva a 55°C durante 20 minutos, se expulsa la acetona, se toma de nuevo con acetato de etilo, se añaden 6,9 g de carbonato de potasio, se agita, se decanta, se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra a sequedad. Se aíslan 17,4 g de residuo que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con éter. Se recoge el producto esperado, se toma de nuevo con éter isopropílico, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se obtienen 2,8 g del producto esperado. Punto de fusión: 15 129°C . El producto obtenido tiene la configuración sin.
Etapa B: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetato de etilo:

20 Se disponen bajo gas inerte, 3,16 g del producto obtenido en la etapa A, 6 cm^3 de dimetilformamida seca, 12 cm^3 de cloruro de metileno y $1,89 \text{ cm}^3$ de trietilamina. Se enfría a -15°C y se añaden lentamente 3,98 g de cloruro de tritilo. Se deja en reposo durante media hora, se eleva la temperatura a $+10^\circ\text{C}$, y se mantiene luego durante 3 horas y media a la temperatura ambiente. Se añaden 25 13 cm^3 de ácido clorhídrico 1 N, se agita, se decanta, se lava con ácido clorhídrico 1 N, y a continuación con agua. Se extrae con cloruro de metileno, se seca, se concentra a sequedad, y se obtienen 7,89 g de residuo bruto.

30 El producto obtenido tiene la configuración sin.

1 Etapa C: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacético:

5 Se calienta a 110°C, 7,89 g del producto obtenido en la etapa B, 40 cm³ de dioxano y 19,5 cm³ de sosa 2N durante 1 hora. Se filtra con succión, se enjuaga con una mezcla de éter-dioxano, y a continuación con éter solamente, y se seca. Se obtienen 6,25 g de sal de sodio que se toma de nuevo en 60 cm³ de cloruro de metileno y 20 cm³ de ácido clorhídrico 1N, se agitan las dos fases, se añaden 10 20 cm³ de metanol, se decanta, se lava con agua, se extrae con la mezcla de cloruro de metileno-metanol, se seca, se concentra y se aislan 5,85 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacético puro.

15 El producto obtenido tiene la configuración sin.

Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7-(2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(etoxiimino)acetamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Se introducen 3,43 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacético preparado en la etapa C en 34 cm³ de cloruro de metileno, se enfría la suspensión y se añaden 970 mg de díciclohexilcarbodiimida, se enjuaga con cloruro de metileno y se agita una hora a la temperatura ambiente. Se filtra con succión la díciclohexilurea.

25 Se enfría el filtrado a ^{enfriado/}-20°C y se añade, en una sola vez, una solución/a -20°C de 1,02 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 18 cm³ de cloruro de metileno y 1,06 cm³ de trietilamina.

30 Se deja que se caliente la mezcla durante una hora y media, se añaden 1,8 cm³ de ácido acético, se añaden

1 9 cm³ de ácido clorhídrico 1N, se agita, se decanta, se lava con agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se concentra y se obtienen 4,56 g del producto esperado.

5 El producto obtenido tiene la configuración sin.

Ejemplo 11: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(etoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

10 Se introducen los 4,56 g del producto obtenido en el ejemplo 10 en 23 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%, se lleva durante 15 minutos a 55°C, se diluye con agua (30 cm³), y se filtra con succión el trifenilcarbinol. Se concentra el filtrado a sequedad, se toma de nuevo con agua, se agita, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se obtienen 116 mg de producto impuro. Se obtiene una segunda porción de 674 mg de producto cristalizado por concentración del filtrado, es decir un total de 790 mg.

15 Se efectúa la purificación siguiente:

20 Se empastan en 5 cm³ de agua 1,063 g del producto bruto, se lleva a 70°C durante 5 minutos, se enfría, se agita durante media hora, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se aíslan 815 mg de producto purificado. Estos 815 mg se toman de nuevo en 2 cm³ de agua y 3 cm³ de acetona, se calienta ligeramente, se filtra con succión la parte insoluble, se añaden 3 cm³ de agua, se calienta a 25 60°C y se expulsa la acetona por borboteo de nitrógeno, se filtran con succión los granos formados, se enjuaga con agua, a continuación con éter, y se aíslan 438 mg del producto esperado.

30 Análisis: C₁₇H₁₉O₇N₅S₂

1 Calculado: C% 43,49 H% 4,08 N% 14,92 S% 13,66

Encontrado: 44,5 4,4 14,8 13,3

El producto tiene la configuración sin.

5 RMN (60 MHz, SODM) p.p.m.: 2,05 (OAc) 6,75 (protón del
anillo tiazólico).

Ejemplo 12: Acido 3-acetoximetil-7 [2-(2-tritilamino-4-tia-
zolil)-2-(1-metiletoxiimino)acetamido] -cef-3-em-4-carboxil-
ico.

Etapa A: 2-acetil-2-(1-metiletoxiimino)acetato de etilo.

10 Se ponen 39,8 g de 2-acetil-2-hidroxiiminoace-
tato de etilo en 200 cm³ de acetona pura. Se enfría el ba-
ño de hielo y se añaden 52 g de carbonato de potasio, y a
continuación, en media hora, 25 cm³ de 2-yodopropano. Se
15 agita luego durante 2 horas, se añaden 800 cm³ de agua y
500 cm³ de cloruro de metileno, se agita, se decanta, se
extrae con cloruro de metileno, se seca, se fil-
tra con succión, se concentra y se aíslan 41,5 g del pro-
ducto esperado.

20 Etapa B: 4-bromo-2-(1-metiletoxiimino)acetilacetato de
etilo.

 Se ponen los 41,5 g del producto obtenido en
la etapa anterior en 190 cm³ de cloruro de metileno con
trazas de ácido paratoluensulfónico. Se agita y se intro-
duce, en una hora, a la temperatura ambiente, una solución
25 de 11,9 cm³ de bromo en 50 cm³ de cloruro de metileno. Se
agita, se añade agua de hielo, se decanta, se extrae
 con cloruro de metileno, se lava con agua de
hielo, se seca, se concentra y se aíslan 55 g del derivado
esperado.

30 Etapa C: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)acetato

1 de etilo.

Se ponen 14,9 g de tiourea en 55 cm³ de etanol y 105 cm³ de agua, y se añade en 40 minutos una solución de los 55 g del producto preparado en la etapa B en 55 cm³ de etanol. Se agita durante 2 horas y media a la temperatura ambiente, se añaden 220 cm³ de carbonato ácido de sodio al 10% en agua, Se agita, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se aíslan 42,15 g de producto bruto que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con éter; se recogen las fracciones ricas en el producto esperado, se concentra, se toman de nuevo los cristales en éter isopropílico, se filtra con succión, se enjuaga y se obtienen 10,75 g del producto esperado.

15 El producto obtenido tiene la configuración sin.

Etapa D: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletioxiimino) acetato de etilo.

Se ponen 11 g del producto obtenido en la etapa C en 20 cm³ de dimetilformamida seca, 40 cm³ de cloruro de metileno y 6,2 cm³ de trietilamina. Se enfría la mezcla y se añaden lentamente 13,2 g de cloruro de tritilo se agita durante 2 horas y media, se añaden 43 cm³ de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta, se lava

24 con 40 cm³ de agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se filtra con succión, se concentra a sequedad y se obtienen 27,7 g del producto esperado.

El producto obtenido tiene la configuración.

sin.

30 Etapa E: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletioxiimino)acético.

1 Se lleva una mezcla de 27,7 g del producto ob-
tenido en la etapa D, 150 cm³ de dioxano y 65 cm³ de sosa
2N a reflujo durante dos horas. Cristaliza la sal de so-
5 dio, se deja enfriar, se filtra con succión, se enjuaga con
la mezcla éter-dioxano (1:1), se seca y se obtienen 16,85
g de sal de sodio bruta. Se disuelven 15,9 g de esta sal
de sodio en 15,9 g de dimetilformamida, 100 cm³ de agua y
aproximadamente 500 cm³ de metanol. Se añaden 30 cm³ de
10 ácido clorhídrico 2N, se expulsa el metanol, se diluye con
agua, se filtra con succión, se enjuaga, se seca, se toman
de nuevo los 9,8 g del producto viscoso obtenido en 220
cm³ de una mezcla de cloruro de metileno-metanol (50-50),
se concentra a sequedad, se toma de nuevo en éter, se tri-
tura, se filtran con succión los cristales, se enjuaga y
15 se seca. Se obtienen 4,9 g del ácido buscado. Punto de fu-
sión: 170°C.

Se obtiene una muestra analítica disolviendo
300 mg del producto bruto en 2 cm³ de cloruro de metileno
y 1 cm³ de metanol, se diluye con agua y con cloruro de
20 metileno, se agita, se filtran con succión los cristales,
se enjuaga con cloruro de metileno y con agua, se seca y
se aíslan 230 mg de producto puro para análisis.

Análisis:

Calculado: C% 68,77 H% 5,34 N% 8,91 S% 6,8
25 Encontrado: 68,6 5,5 8,8 6,8

El producto obtenido tiene la configuración

sin.

Etapa F: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazol-
il)-2-(1-metiletoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico.

30 Se ponen en atmósfera de argón 4,89 g del ácido

1 obtenido en la etapa E en 13,5 cm³ de dimetilformamida. Después de la disolución, se deja enfriar en un baño de hielo y se añaden 1,62 g de dicitclohexilcarbodiimida en 5 16 cm³ de cloruro de metileno. Cristaliza la dicitclohexil-
5 urea. Se agita en un baño de hielo, se filtra con succión, se enjuaga con cloruro de metileno, se seca y se aíslan 1,424 g de dicitclohexilurea. Se enfría en un baño metanol-
hielo y se añade una solución de 1,41 g de ácido 7-amino-
10 cefalosporánico en 30 cm³ de cloruro de metileno y 1,45 cm³ de trietilamina. Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, se añaden 20 cm³ de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta, se extrae con clo-
ruro de metileno, se seca, se filtra con succión, y se ob-
tienen 9,05 g de mezcla producto esperado-producto inicial.
15 Se toma de nuevo en cloruro de metileno, se ceba, se deja cristalizar con agitación, se filtran con succión los cris-
tales, se enjuaga, se seca, y se obtienen 1,6 g de produc-
to inicial puro, se concentra a sequedad, se toma de nuevo
el residuo en éter isopropílico agitando enérgicamente, y
20 se aíslan 4,91 g de producto viscoso insoluble que es el producto esperado. El producto obtenido tiene la configura-
ción sin.

Ejemplo 13: Acido 3-acetoximetil-7-(2-(2-amino-4-tiazolil)-
-2-(1-metiletoxiimino)acetamido)-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Se ponen 4,91 g del producto bruto obtenido en el ejemplo 12 en 30 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%. Se agita en un baño de agua a 60°C, se diluye con agua, se filtra con succión el trifenilcarbinol formado, se enjuaga con agua, se seca y se aíslan 1,39 g de trifenilcarbinol.
30 Se concentra a sequedad, se toma de nuevo con agua, se tri-

1 tura, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 800 mg del producto esperado.

Se obtiene una muestra para análisis disolviendo 972 mg del producto bruto en 4 cm³ de metanol, se diluye con 20 cm³ de éter, se filtran con succión las materias insolubles, se enjuaga, se seca y se obtienen 404 mg del ácido puro esperado. Punto de fusión, aproximadamente 200°C.

Análisis:

10 Calculado: C% 44,71; H% 4,38; N% 14,48; S% 13,26
Encontrado: 44,5 4,5 14,1 13,2

El producto tiene la configuración sin.

RMN (60 MHz, SODM) p.p.m.: 2,01 (CH₃CO); doblete en 9,46 J = 8 HZ (CONH); 6,7 (protón del anillo tiazólico).

15 Ejemplo 14: Acido 3-acetoximetil-7-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-em-4-carboxílico.

Etapa A: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetato de etilo, isómero anti:

20 Se mezclan 32,2 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetato de etilo, isómero anti, preparado de acuerdo con la etapa A del ejemplo 1, 90 cm³ de dimetilformamida seca y 24 cm³ de trietilamina. Se enfría a -30°C, se introducen luego
por pequeñas porciones en el transcurso de media hora - aproximadamente, 47,6 g de cloruro de tritilo, se deja que la mezcla se caliente espontáneamente durante dos horas y 25 media, se añaden 150 cm³ de ácido clorhídrico 2N y 600 cm³ de agua. se filtra con succión, se empasta 3 veces
con éter, se toma de nuevo con una mezcla de metanol, trietilamina y agua, se agita, se filtra con succión, se enjuaga, con metanol acuoso 30 se seca y se aislan 60,2 g del producto esperado, Se

1 recristalizan 3,4 g de producto bruto en una mezcla cloruro
de metileno-metanol, y se obtienen 3 g de producto puro.
Punto de fusión: 260°C.

5 Etapa B: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetato
de etilo, isómero anti:

Se mezclan 11,5 g del producto obtenido en la
etapa A precedente, 5,85 g de carbonato de potasio y 25
cm³ de dimetilformamida seca. Se enfría a 15°C y se añaden
16,7 cm³ de sulfato de etilo, se deja durante 4 horas
10 a la temperatura ambiente, se añaden 420 cm³ de agua y
250 cm³ de acetato de etilo, se agita, se decanta, se lava
con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca, se
filtra con succión, se concentra a sequedad, se toma de
nuevo con etanol, se deja cristalizar, se enjuaga con etanol,
se empasta con eter de petroleo, se seca y se obtienen
6,6 g del producto esperado. Punto de fusión : 165°C. Este
producto se puede recrystalizar como sigue :

Se disuelven 797 mg en una mezcla 50-50 de
cloruro de metileno y etanol, se filtra con succión, se
concentra para evaporar el cloruro de metileno y se deja
20 recrystalizar el producto, se filtra con succión, se enjua-
ga con etanol, se seca y se aíslan 596 mg de producto puro.

Etapa C: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacé-
tico, isómero anti:

Se introducen 7,29 g del producto preparado en
25 la etapa B precedente en 45 cm³ de dioxano y 9 cm³ de sosa
2N. Se deja en el baño de agua a 50°C con agitación duran-
te 1 hora y 50 minutos, se deja enfriar, se ceba la cris-
talización en agua de hielo, se filtra con succión, se en-
juaga con eter / y se obtienen 4,2 g de sal de sodio. Se toma de nue-
30 vo la sal en 50 cm³ de cloruro de metileno, 40 cm³ de agua

1 y 11 cm³ de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta
se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca,
se filtra con/
5 /succión, se concentra a sequedad, se toma de nuevo el re-
siduo con 50 cm³ de éter, se agita, se filtran los cris-
tales con succión, se enjuaga con éter y se obtienen 3,27
g del producto esperado. Punto de fusión: 200°C aproxima-
damente, con descomposición.

10 RMN (60 MHz, CDCl₃) p.p.m. = 7,66 (protón del anillo tiazol-
zólico); 7,36 (protones del grupo tri-
tilo).

Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7-2-(2-tritilamina-4-tiazol-
11)-2-etoximinioacetamido-1-cef-3-em-4-carboxílico, isómero
anti:

15 Se mezclan en atmósfera de argón 4,1 g del
ácido obtenido en la etapa C precedente, 36 cm³ de tetra-
hidrofurano, 27 cm³ de cloruro de metileno y 0,99 cm³ de
N-metilmorfolina. Se enfría a -20°C y se introduce, gota
a gota, 1,17 cm³ de cloroformiato de isobutilo. Se deja
3 minutos a esta temperatura, se enfría a -35°C y se añade
20 una solución de 2,45 g de ácido 7-aminocefalosporánico en
45 cm³ de cloruro de metileno y 2,52 cm³ de trietilamina.
Se deja que la mezcla se caliente espontáneamente durante
2 horas y media, se expulsan los disolventes, se toma de
nuevo con una mezcla de cloruro de metileno, de agua y de
25 ácido clorhídrico normal hasta pH 1-2. Se extrae con clo-
ruro de metileno, se lava, ^{con agua/} se seca, se filtra con succión,
se concentra, se toma de nuevo con acetato de etilo, se
diluye con éter isopropílico, se agita, se filtra con suc-
ción, se enjuaga, ^{con éter isopropílico/} se seca y se obtienen 4,87 g del produc-
30 to esperado, isómero anti. La purificación se obtiene co-

1 mo sigue:

Se disuelven los 4,87 g del producto anterior en 10 cm³ de acetato de etilo calentando; se diluye lentamente con éter isopropílico, se agita, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se obtienen 4,53 g de producto purificado.

5 Ejemplo 15: Acido 3-acetoximetil-7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti.

10 Se ponen los 4,27 g del producto purificado, obtenido el ejemplo 14 en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso (50-50). Se lleva la mezcla en el baño de agua a 60°C, se agita durante 20 minutos, se deja enfriar y se diluye con agua, se agita durante 10 minutos, se filtra con succión el trifenilcarbinol, se enjuaga con agua y se obtienen 1,44 g. Se añade etanol, al líquido filtrado y se concentra a vacío. Se toma de nuevo el residuo en etanol, se expulsa de nuevo el disolvente a vacío, se añaden al residuo 30 cm³ de agua, se agita durante una hora la mezcla formada en un baño de agua enfriada con hielo, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 2,06 g del producto esperado.

15 20 La purificación se realiza como sigue:

Se disuelven los 2,06 g arriba obtenidos en 5 cm³ de bicarbonato de sodio acuoso al 10% y 5 cm³ de agua. Se filtra con succión la mezcla turbia, se enjuaga con agua, se añade, gota a gota, ácido fórmico puro hasta pH 3-4, se filtran con succión los cristales obtenidos al cabo de 12 horas a la temperatura ambiente, se enjuaga con agua, se seca, y se obtienen 1,73 g de producto puro. Punto de fusión: 200°C aproximadamente, con descomposición.

25 30

1 RMN (60 MHz, SODM) p.p.m. = 2,04 (CH₃CO); 7,5 (protón del anillo tiazólico).

5 Ejemplo 16: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)acetamido]-cef-3-en-4-carboxílico, isómero anti.

Etapa A: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)acetato de etilo, isómero anti:

10 Se mezclan en atmósfera de argón 6,86 g de 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetato de etilo, isómero anti, preparado según la etapa A del ejemplo 14, 3,51 g de carbonato de potasio en 15 cm³ de dimetilformamida y 7,7 cm³ de yoduro de isopropilo. Se agita 4 horas y media, se añaden 250 cm³ de agua destilada y 150 cm³ de acetato de etilo, se agita, se decanta, se lava con agua, se extrae
15 con acetato de etilo, se seca, se filtra con succión, se concentra a sequedad, se toma de nuevo en etanol, se deja cristalizar después de cebado, se filtra con succión, se enjuaga con etanol, se empasta con eter de petroleo y se obtienen 3,26 g del producto esperado. Punto de fusión, 182°C.

20 Etapa B: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)acético, isómero anti:

25 Se mezclan 6,8 g del producto obtenido en la etapa A precedente, 41 cm³ de dioxano y 8,15 cm³ de sosa 2N. Se lleva en baño de agua a 55°C durante 2 horas, se deja enfriar, se añaden 9,5 cm³ de ácido clorhídrico 2N, obteniéndose un pH de 2-3; se expulsa el dioxano, se deja cristalizar, se diluye con agua, se agita, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se empasta con éter, se seca y se obtienen 5,87 g del producto esperado.

30 Punto de fusión, 240°C, con descomposición.

1 RMN (CDCl_3 , 60 MHz) p.p.m. = 7,66 (protón del anillo tiazólico); 7,31 (grupo tritilo).

5 Etapa C: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti:

10 Se introducen 5,66 g del ácido obtenido en la etapa B precedente en una mezcla de 48 cm^3 de tetrahidrofurano, 48 cm^3 de cloruro de metileno y 1,32 cm^3 de N-metilmorfolina. Se calienta hasta disolución, se enfría a -20°C , y se añaden 1,56 cm^3 de cloroformiato de isobutilo; se deja 10 minutos entre -20°C y -10°C , se enfría a continuación a -35°C y se introducen de una vez 3,26 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 60 cm^3 de cloruro de metileno y 3,36 cm^3 de trietilamina seca. Se deja calentar y se agita durante 15 3 horas y 1^o minutos; se expulsan los disolventes, se toma de nuevo con acetato de etilo, se observa una disolución total, se diluye con éter isopropílico, se agita, se filtra con succión, se enjuaga con éter isopropílico, se seca y se obtienen 5,42 g del producto esperado.

20 Se purifica el producto disolviendo en caliente 5,82 g del producto obtenido según el procedimiento anterior en 20 cm^3 de acetato de etilo, se diluye con 200 cm^3 de éter isopropílico, se filtra con succión, se seca y se aíslan 4,82 g del producto esperado.

25 Ejemplo 17: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti

30 Se mezclan 3,62 g del producto obtenido en el ejemplo 16 y 16 cm^3 de ácido fórmico acuoso 50-50. Se lleva la mezcla a 60°C durante 20 minutos, se deja enfriar a 20°C .

1 se añaden 16 cm³ de agua, se agita, se filtra con succión, el trifenilcarbinol formado, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 1,23 g del mismo.

5 Se concentra a sequedad a vacío, se toma después en etanol, el cual se expulsa nuevamente a vacío, se toma de nuevo con agua, se agita, se ceba la cristalización al mismo tiempo que se enfría, se filtra con succión la mezcla cristales-goma obtenida, se enjuaga con agua, se seca y se aíslan 1,68 g del producto bruto esperado.

10 Se obtiene una muestra pura operando como sigue:

Se disuelven 2 g del producto en 5 cm³ de bicarbonato de sodio acuoso/ al 10% y 5 cm³ de agua, se agita 10 minutos, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se añade ácido fórmico al líquido filtrado/ hasta pH = 3, se agita durante 1 hora en baño de hielo, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se disuelve la goma en 10 cm³ de etanol con calentamiento, se enfría en agua de hielo, se filtra con succión, se enjuaga con etanol, y a continuación con éter. Se obtienen 748 mg del producto purificado. Se observa además la formación de un producto cristalizado en depósito en el filtrado, se diluye con éter sin precipitar, se filtran con succión los cristales, se enjuaga con una mezcla de etanol-éter, y a continuación con éter. Se obtienen así 177 mg de producto puro cristalizado, isómero anti. Punto de fusión, 200°C aproximadamente, con descomposición.

25 RMN (SODM, 60 MHz) p.p.m. = 7,46 (protón del anillo tiazólico);

4,43 (protón terciario del grupo isopropilo).

30

1 Ejemplo 18: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-
-tiazolil)-2-(2-propeniloxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-
-carboxílico, isómero anti

5 Etapa A: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(2-propeniloxiimi-
no)acetato de etilo, isómero anti:

Se mezclan en atmósfera de argón 6,86 g de 2-(2-
-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetato de etilo,
isómero anti, preparado según la etapa A del ejemplo 14,
3,51 g de carbonato de potasio, 15 cm³ de dimetilformamida
10 y 7 cm³ de yoduro de alilo. Se agita durante 5 horas a la
temperatura ambiente, se añaden 250 cm³ de agua y 150 cm³
de acetato de etilo, se agita, se decanta, se lava con agua,
se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra con
succión, se concentra a sequedad, se toma de nuevo con eta
15 nol, se ceba la cristalización, se enfría en agua de hielo,
se deja cristalizar con agitación durante media hora, se
filtra con succión, se enjuagan los cristales con etanol y
se obtienen 4,72 g del producto esperado.

20 El producto se purifica de la manera siguien-
te:

Se disuelven 215 mg del producto obtenido arriba
25 en 2 cm³ de etanol y 2 cm³ de cloruro de metileno. Se
concentra el filtrado, se diluye con etanol y se deja cris-
talizar en agua de hielo, se filtra con succión, se enjua-
con etanol/
ga, se seca y se obtienen 70 mg del producto purificado.
Punto de fusión, 90°C (pastosa); punto de fusión, 160°C
(franca).

30 Etapa B: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(2-propenil-
oxiimino)acético, isómero anti:

Se introducen 3,71 g del producto obtenido según la

- 1 etapa A precedente en 22 cm³ de dioxano y 4,5 cm³ de sosa
2N. Se lleva en baño de agua a 55°C durante 1 hora y 50
5 minutos, se deja enfriar, se añaden 5,25 cm³ de ácido clor-
hídrico 2N hasta pH = 2, se expulsa el dioxano, se obtiene
una goma que se diluye con agua, se enfría en agua de hielo,
se filtra con succión, se enjuaga con agua, y se empasta a
continuación con éter 3 veces. Se obtienen 2,85 g del pro-
ducto esperado. Punto de fusión, 198°C (descomposición).
10 RMN (CDCl₃, 90 MHz) p.p.m. = 7,64 (protón del anillo tia-
zólico); 7,27 (protones del tritilo).
- Etapa C: Acido 3-acetoximetil-7-[2(2-tritilamino-4-tiazol-
il)-2-(2-propeniloxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxíli-
co, isómero anti:
- 15 Se mezclan 2,82 g del ácido obtenido en la eta-
pa B anterior, 24 cm³ de tetrahidrofurano seco y 24 cm³
de cloruro de metileno, y luego, después de producirse la
disolución, se añaden 0,66 cm³ de N-metilmorfolina. Se en-
fría a -20°C y se añaden 0,78 cm³ de cloroformiato de iso-
butilo.
- 20 Se agita durante 3 minutos a -20°C, se enfría
luego a -35°C y se introduce una solución de 1,63 g de áci-
do 7-aminocefalosporánico en 30 cm³ de cloruro de metileno
y 1,68 cm³ de trietilamina. Se deja que se caliente la
mezcla durante 3 horas, se expulsan los disolventes, se
toma de nuevo con cloruro de metileno, se añaden 50cm³ de
agua y 15cm³ de ácido clorhídrico normal. Se agita, se decanta,
se lava con agua, se reextrae con cloruro de metileno, se
seca, se filtra con succión, se enjuaga con cloruro de meti-
leno, se concentra a sequedad, se toma de nuevo con acetato
de etilo, se diluye con éter isopropílico, se agita, se filtra
con succión, se enjuaga con éter isopropílico y se obtienen
3,08 g del producto esperado.

1 La purificación se lleva a cabo como sigue:

Se disuelven 3,59 g del producto obtenido como se ha indicado arriba en 15 cm³ de acetato de etilo, se diluye con éter isopropílico, se agita, se filtra con succión el precipitado, se enjuaga con éter isopropílico y se aíslan 3,33 g de producto purificado.

5 Ejemplo 19: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2-propeniloxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti

10 Se introducen 2,53 g del producto obtenido en el ejemplo 18 en 11,5 cm³ de ácido fórmico acuoso 50-50.

Se lleva la mezcla a 60°C durante 20 minutos, se diluye con agua, se enfría a la temperatura ambiente, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca el trifetilcarbinol formado y se obtienen 963 g del mismo.

15 Se concentran las aguas madres a sequedad bajo vacío, se añade etanol, se expulsa luego el mismo, se toma de nuevo la goma en 15 cm³ de agua, se tritura, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 20 1,275 g del producto esperado.

El producto se purifica como sigue:

Se ponen en suspensión 1,63 g del producto bruto en 15 cm³ de etanol, se lleva a reflujo, se filtra con succión, se enjuaga con etanol; y se recuperan 877 mg de producto insoluble. Se añaden al filtrado 20 cm³ de éter, se filtra con succión la materia insoluble, se enjuaga con una mezcla etanol-éter 1-1, se seca, y se aíslan 97 mg de una segunda parte insoluble. Se concentra el filtrado a la mitad de su volumen, se observa la cristalización del producto, se filtra con succión, se enjuaga con etanol y a continuación con éter, se seca y se aíslan _____

25

30

1 162 mg de producto puro, isómero anti. Punto de fusión, 180°C (pastosa).

RMN (SODM, 60 MHz) p.p.m. = 7,48 (protón del anillo de tiazol);

5 2,04 (protones del grupo acetilo).

Ejemplo 20: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

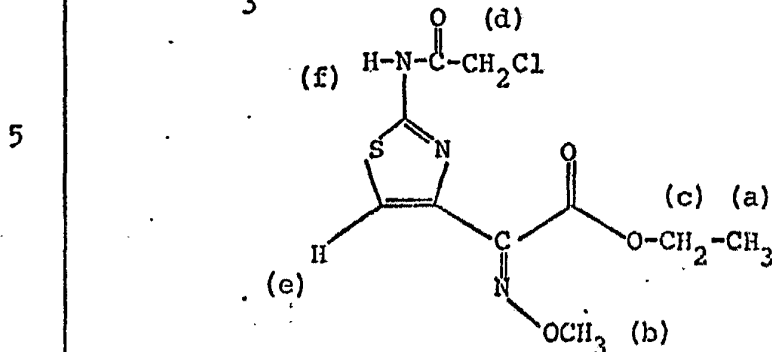
10 Etapa A: 2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo, isómero sin:

Se introducen 45,8 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo, isómero sin, preparado según la etapa A del ejemplo 3, en 200 cm³ de cloruro de metileno, Se destilan 20 cm³ de éste, y a continuación se seca, se enfría a 10°C y se añaden 50 cm³ de piridina. Se añaden 41 g de anhídrido monocloroacético y se calienta ligeramente hasta disolución. Se deja durante 6 horas a 20°C en atmósfera de nitrógeno, se añaden 5 cm³ de agua, se agita y se vierte en 300 cm³ de ácido clorhídrico 2N enfriado con hielo. Se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua y a continuación con carbonato ácido de sodio, y a continuación con agua, se seca, se pasa a través de carbon activo, se concentra, y se añaden 300 cm³ de éter isopropílico. Este producto cristaliza. Se concentra hasta obtención de una pasta espesa, se enfría en hielo, se filtra con éter isopropílico, se lava, se seca y se obtienen 45,4 g del producto; punto de fusión, 113°C.

Se obtiene una muestra pura por recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter isopropílico

1 co. Punto de fusión, 118°C.

RMN (CDCl₃, 60 MHz)



10 (a) triplete centrado sobre 1,38 p.p.m. $J = 7$ Hz;

(b) singulete, 4,05 p.p.m.;

(c) cuádruplete centrado sobre 4,44 p.p.m, $J = 7$ Hz;

(d) singulete, 4,33 p.p.m.;

(e) singulete, 7,27 p.p.m.;

15 (f) singulete, 9,95 p.p.m.

Etapa B: Acido 2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-metoxi-iminoacético, isómero sin:

Se introducen 46 g del producto obtenido en la etapa A anterior en 230 cm³ de etanol absoluto. Se añaden a 20°C en atmósfera de nitrógeno, 30 cm³ de lejía de sosa pura. Se disuelve el producto, y comienza a cristalizar la sal de sodio, después de lo cual el medio se convierte en una masa. Al cabo de 16 horas, se filtra con succión y se lava ^{con etanol} / La sal obtenida se disuelve en agua, se enfría en hielo, se añaden 100 cm³ de ácido clorhídrico 2N, se satura con cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo que contiene 10% de etanol. Se seca, pasa a través de carbon activo, se destila a vacío, se arrastra el agua por medio de benceno, se toma de nuevo con cloruro de metileno, se destila a sequedad, se toma de nuevo con cloruro de -

20

25

30

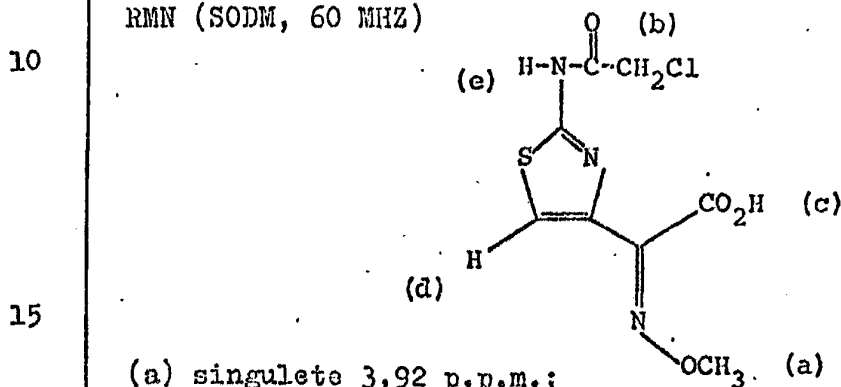
1 metileno, se enfría en hielo, se filtra con succión, se lava
 con cloruro de metileno/
 va, se seca y se obtienen 34,5 g del producto esperado.
 Punto de fusión, 200°C aproximadamente. Se purifica el -
 producto por recristalización en una mezcla acetona-éter
 5 isopropílico.

Análisis: $C_8H_8O_4N_3ClS$ = 277,68

Calculado: C% 34,60 H% 2,90 N% 15,13 Cl% 12,77 S% 11,55

Encontrado: 34,8 2,8 14,8 12,6 11,5

RMN (SODM, 60 MHZ)



(a) singulete 3,92 p.p.m.;

(b) singulete 4,38 p.p.m.;

(c) singulete aproximadamente 5 p.p.m.;

(d) singulete 7,58 p.p.m.;

(e) singulete 12,6 p.p.m.

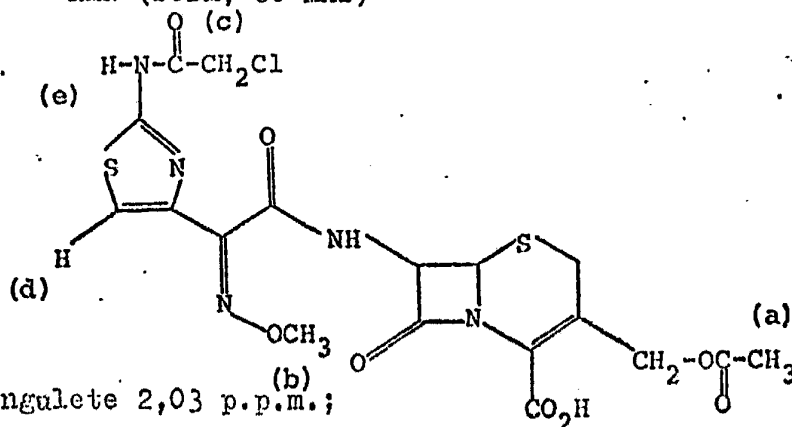
Etapas C: Acido 3-acetoximetil-7-2-(2-cloroacetamido-4-
-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-cef-3-em-4-carboxílico
isómero sin:

25 Se introducen 15,3 g del producto obtenido en
 la etapa B anterior en 80 cm³ de cloruro de metileno. A
 5°C, se añaden 8 cm³ de trietilamina. A 0°C y en atmósfe-
 ra de nitrógeno, se introducen 3,8 cm³ de cloruro de tío-
 nilo y 26 cm³ de cloruro de metileno. Se deja durante 15
 minutos a 0°C, después de lo cual se añaden 7 cm³ de tri-
 30 etilamina. Se introducen a 0°C en atmósfera de nitrógeno,

1 13,6 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 100 cm³ de clo-
 2 ruro de metileno y 14 cm³ de trietilamina. Se deja que la
 3 temperatura ascienda a 20°C, después de lo cual se agita
 4 durante una hora. Se destila esta solución a sequedad a
 5 vacío, aproximadamente a 30-35°C. Se disuelve el residuo
 6 en 250 cm³ de agua, se pasa a través de carbon activo, se
 7 añaden 50 cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se filtra con suc-
 8 ción el precipitado, y se lava con agua. El producto bru-
 9 to obtenido se pone en suspensión en 80 cm³ de etanol. A
 10 45°C, se añaden 7 cm³ de trietilamina. Se añaden de una
 11 sola vez, con agitación y a 45°C, 15 cm³ de ácido sulfúri-
 12 co 4N, con lo que cristaliza el producto. Al cabo de 15 mi-
 13 nutos, se filtra con succión, se lava con etanol por em-
 14 pastado, y a continuación con éter, se seca a vacío y se
 15 obtienen 18,6 g del producto esperado.

$$[\alpha]_D^{20} = +26^\circ (\pm 1^\circ) \text{ al } 1\% \text{ en dimetilformamida.}$$

RMN (SODM, 60 MHz)



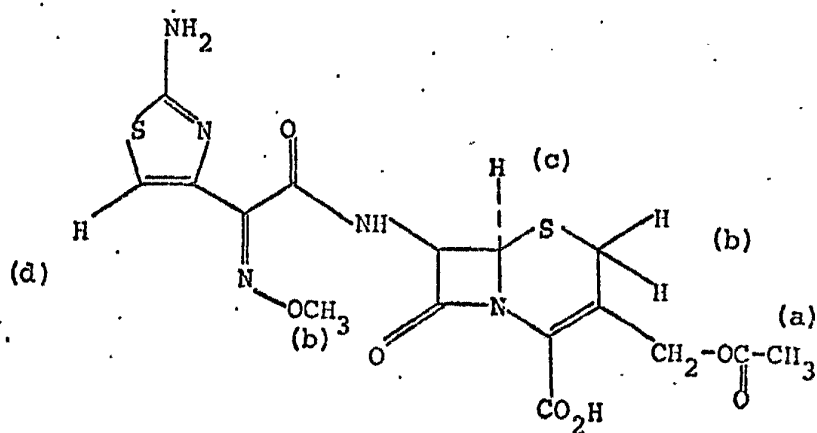
- 25 (a) singulete 2,03 p.p.m.;
 (b) singulete 3,90 p.p.m.;
 (c) singulete 4,38 p.p.m.;
 (d) singulete 7,45 p.p.m.;

30 Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-
-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

- 1 Se ponen en suspensión 5,32 g del ácido obtenido en la etapa C precedente en 10,6 cm³ de agua y 912 mg de tiourea. A 20°C, se añade 1 g de carbonato ácido de potasio. Después de la disolución, se agita durante 6 horas
- 5 aproximadamente a 20°C, en atmósfera de nitrógeno. La precipitación gomosa comienza después de una hora y media aproximadamente. Se añaden luego 30 cm³ de agua y 3 cm³ de ácido fórmico. Se enfría a 5°C. Se filtra con succión, se lava con agua que contiene 10% de ácido fórmico. Se disuelve el residuo hacia 5°C en 30 cm³ de agua que contiene trietilamina. A 5°C, se añaden 3 cm³ de ácido fórmico, se filtra con succión el precipitado, se lava por empastado con agua que contiene ácido fórmico. Se elimina la goma de color pardo oscuro. Se reúnen las fases acuosas y se
- 10 tratan con carbon activo. Se obtiene una solución de color amarillo claro que se satura con sulfato amónico. Se filtra con succión el precipitado, se empasta con agua, se filtra con succión, se lava con agua y se obtiene un precipitado A.
- 15 Las aguas madres se saturan con sulfato amónico, lo que da un precipitado que se filtra con succión, se lava 3 veces con un minimum de agua y se obtiene el precipitado B.
- 20 Se reúnen los precipitados A y B. Se toma de nuevo con etanol, se agita 1 hora a 20°C y se deja durante
- 25 16 horas a 0°C. Se filtra con succión, se lava con etanol, y a continuación con éter, se seca a vacío y se obtienen 3,47 g del producto esperado, isómero sin.
- 30

1

5



RMN (SODM, 60 MHz):

10

(a) singulete 2,03 p.p.m.;

(b) singulete 3,55 p.p.m.;

(c) doblete 5,19 p.p.m. $J = 5$ Hz;

(d) singulete 6,8 p.p.m.

Este producto es idéntico al obtenido en los ejemplos 4 y 6.

15

Ejemplo 21: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

Etapas A: 2-acetil-2-metoxiiminoacetato de etilo:

20

Se introducen 4,69 kg de 2-acetil-2-hidroxiiminoacetilacetato de etilo, correspondientes a 4,21 kg del producto puro, en 21 litros de acetona pura anhidra. A 20-25°C, se añaden 6,1 kg de carbonato de potasio. Se agita 10 minutos la suspensión, y se añaden luego, a 20-25°C, 3,72 kg de sulfato de dimetilo. Se agita durante 3 horas a 20-25°C.

25

Se vierte después en 126 litros de agua desmineralizada, se extrae con ayuda de 4 veces 5 litros, y después 2 litros de cloruro de metileno. Se lava con 10 litros de agua desmineraliza. Se seca, se filtra con succión, se enjuaga con 2 litros de cloruro de metileno. Se destila a vacío y se obtienen 4,88 kg del producto esperado.

30

1 Rf = 0,7 (en cromatografía sobre capa delgada de sílice; eluyente: cloruro de metilenoacetato de etilo: 9-1).

El producto es idéntico al obtenido en la etapa α del ejemplo 3.

5 Etapa B: 4-bromo-2-metoxiiminoacetilacetato de etilo:

Se introducen 3,53 kg del producto obtenido en la etapa A precedente en 18,6 litros de cloruro de metileno y 3,5 kg de ácido paratoluensulfónico. Se añade a la solución anterior, en 30 minutos y manteniendo la temperatura a $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, una solución de 2,96 kg de bromo en 3,5 litros de cloruro de metileno. Se observa un desprendimiento de ácido bromhídrico después de 15 minutos de la adición. Se agita 45 minutos a 22°C ,

15 _____ y se lava con 2 veces 14 litros de agua desmineralizada enfriada con hielo. Se extraen _____ los lavados con 2 veces 3,5 litros de cloruro de metileno. Se seca, se filtra, se enjuaga con cloruro de metileno, y se destila a vacío. Se obtienen 4,73 kg del producto esperado.

20 Este producto es idéntico al obtenido en la etapa β del ejemplo 3.

Etapa C: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo, isómero sin:

Se introducen 1,43 kg de tiourea en 3,55 litros de etanol y 7,1 litros de agua desmineralizada. Se agita durante 10 minutos a 20°C , y después se añaden a $20-25^{\circ}\text{C}$ 4,730 kg del producto preparado en la etapa B anterior en 3,55 litros de etanol. Se agita durante 3 horas a $20-25^{\circ}\text{C}$. Se enfría a $15-20^{\circ}\text{C}$ y se neutraliza a pH 7 con aproximadamente 1,6 litros de amoníaco de 22° Bé.

30 Se agita todavía durante 15 minutos a $20-25^{\circ}\text{C}$.

1 Se filtra con succión, se lava con 5 veces 1,8 litros de agua desmineralizada, ^{se seca y/} se obtienen 2,947 kg del producto esperado. Punto de fusión, 162°C.

5 El producto es idéntico al obtenido en las etapas A y γ del ejemplo 3.

Etapa D: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo, isómero sin:

10 Se introducen 3,41 kg del producto obtenido en la etapa C anterior en 17 litros de cloruro de metileno y 2,275 litros de trietilamina. Se agita durante 15 minutos, y se añaden en 1 hora bajo agitación y en atmósfera de nitrógeno a 20-25°C, 4,55 kg de cloruro de tritilo. Se agita 20 horas a 20-25°C en atmósfera de nitrógeno, y se produce cristalización de clorhidrato de trietilamina.

15 Se lava con 10,2 litros de ácido clorhídrico 0,5N enfriado con hielo y 2 veces 10,2 litros de agua desmineralizada enfriada con hielo. Se extraen los lavados _____ con 1,7 litros de cloruro de metileno. Se seca, se filtra, se enjuaga con 1,7 litros de cloruro de metileno. Se destila a sequedad bajo vacío a 20 una temperatura inferior a 50°C.

Se obtienen 8,425 kg de producto bruto.

25 Este producto se redisuelve a 20-25°C en 8,4 litros de metanol, se añaden en 1 hora a 20-25°C bajo agitación y cebando la cristalización, 2,8 litros de agua desmineralizada. Se agita todavía durante 1 hora, se filtra con succión, se empasta con 2 veces 1,7 litros de metanol que contiene 25% de agua, se seca a 40°C y se obtienen 7,165 kg del producto esperado.

30 El producto es idéntico al obtenido en la etapa

1 B del ejemplo 3.

Etapa E: Sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido, isómero sin:

5 Se introducen 4,175 kg del producto obtenido en la etapa D precedente en 20,9 litros de etanol, Se lleva a reflujo con agitación y en atmósfera de nitrógeno. Se obtiene una disolución total a partir de 55°C.

10 Se introducen a reflujo en atmósfera de nitrógeno, 5,235 litros de sosa aproximadamente 2N. Se produce una cristalización rápida. Se agita una hora a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se lleva a 20-25°C y se mantiene durante 2 horas a esta temperatura. Se filtra con succión, se lava con 4 veces 2,1 litros de etanol, se seca y se obtienen 4,02 kg del producto esperado.

15 Etapa F: Ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético, isómero sin:

20 Se introducen 500 g del producto obtenido en la etapa E anterior, que corresponden a 440 g de producto seco, en 2,5 litros de cloruro de metileno. Se añaden en 2 minutos a 20-25°C, con agitación y en atmósfera de nitrógeno, 2 litros de ácido clorhídrico aproximadamente normal. Se agita durante 2 horas a 20-25°C en atmósfera de nitrógeno. Se decanta la fase clorometilénica y se lava con 3 veces 2 litros de agua desmineralizada. Se extrae las aguas
25 de lavado, con 1 litro de cloruro de metileno. Se seca, se añaden 25 g de carbon activo se filtra con succión, se enjuaga, con cloruro de metileno se destila a sequedad y se obtienen 481 g de producto bruto. Se toman de nuevo con 2,1 litros de éter isopropílico. Se filtra con succión, se lava con 2 veces 420
30 cm³ de éter isopropílico. Se seca a vacío hasta peso cons-

1 tante y se obtienen 424,6 g del producto esperado.

El producto es idéntico al obtenido en la etapa C del ejemplo 3.

5 Etapa G: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-
-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-
-3-em-4-carboxílico, isómero sin:

Se introducen 200 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético obtenido en la etapa F precedente en 1200 cm³ de cloruro de metileno. Se lleva la suspensión a reflujo bajo agitación y en atmósfera de argón, y se destilan luego a presión ordinaria 600 cm³ de cloruro de metileno. Se lleva a 18-20°C, y se introducen después, manteniendo a esta temperatura, 54 g de dicitclohexilcarbodiimida en 54 cm³ de cloruro de metileno. Se agita durante 1 hora a 18-20°C en atmósfera de argón, y se añade después en 15 minutos a esta temperatura una solución preparada en el momento de 61,4 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 900 cm³ de cloruro de metileno y 63 cm³ de trietilamina. Se agita durante 1 hora y 30 minutos a 20°C (pH = 6,5-7). Se añaden a continuación 50 cm³ de ácido acético, se deja 15 minutos en agitación a 20°C, y seguidamente se filtra con succión para eliminar el ácido 7-aminocefalosporánico de partida. Se enjuaga con 4 veces 200 cm³ de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con 3 veces 400 cm³ de agua desmineralizada, y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra con succión, se enjuaga con 2 veces 200 cm³ de cloruro de metileno, y se destila a sequedad bajo vacío y en atmósfera de argón. El extracto seco aceitoso se disuelve a 20-25°C, con agitación y en atmósfera de

10

15

20

25

30

1 argón, en 700 cm³ de dioxano. Se destilan a vacío y en
atmósfera de argón, a una temperatura inferior a 30°C, 300
cm³ de una mezcla dioxano-cloruro de metileno. Se lleva
a 20°C ± 2°C, y se añaden luego 500 cm³ de éter sulfúrico.
5 Se añaden 52 cm³ de dietilamina. Después de 10 minutos
aproximadamente, la sal de dietilamina del ácido 2-(2-
-tritolamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético cristaliza.
Se deja 1 hora en atmósfera de argón a 20°C. Se filtra con
succión, se enjuaga con 3 veces 100 cm³ de una solución
10 de dioxano-éter, se seca la sal de dietilamina
recuperada y se obtienen 113,6 g. La solución orgánica
se precipita en 30 minutos con agitación en 3,25 litros
de éter isopropílico. Se deja 15 minutos en agitación,
y después se filtra con succión a vacío. Se enjuaga con
15 2 veces 400 cm³ de éter isopropílico, se seca a vacío y
se obtienen 182 g de un producto idéntico al obtenido en
el ejemplo 5.

Ejemplo 22: Ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-
2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero
20 sin

182 g del producto obtenido en el ejemplo 21
precedente se introducen, con agitación y en atmósfera de
argón, a 28-30°C, en 347 cm³ de ácido fórmico y 87 cm³ de
agua desmineralizada. Se produce una disolución total y
25 cristalización del trifenilcarbinol. Se deja en agita-
ción, en atmósfera de argón, durante 2 horas y 30 minutos,
a 28-30°C, y luego se precipita en 15 minutos con agita-
ción en 1740 cm³ de agua desmineralizada y 847 g de sulfa-
to amónico. Se deja 30 minutos en agitación. Se filtra
30 con succión, se enjuaga con 2 veces 174 cm³ de agua des-

1 mineralizada, se seca a vacío, a 25-30°C, y se obtienen
147 g de una mezcla del producto esperado y de trifenil-
carbinol. Se empasta el producto bruto una hora a 18-20°C
en 735 cm³ de éter. Se filtra con succión, se
5 enjuaga con 2 veces 147 cm³ de éter, se seca a
25-30°C y se obtienen 89 g del producto esperado.

Este producto se empasta con agitación y en at-
mósfera de nitrógeno en 445 cm³ de etanol. La suspensión se
lleva a 45-50°C con agitación y se mantiene durante una
10 hora en estas condiciones. Se agita seguidamente durante
1 hora a 18-20°C. Se filtra con succión, se enjuaga con 2
veces 45 cm³ de etanol, se seca a vacío a 20°C y se obtienen 76,85
g del producto esperado.

Este producto se pone en presencia de 230 cm³
15 de ácido acético. Se agita 15 minutos en atmósfera de ni-
trógeno, después de lo cual se añaden 77 cm³ de agua desmi-
neralizada. Se añaden a continuación a esta solución apro-
ximadamente 700 cm³ de agua. Se deja una hora en agita-
ción a 18-20°C, se añaden luego en 10 minutos aproxima-
20 damente 269 g de sulfato amónico, se deja 15 minutos, se aña-
den después 3,85 g de carbon activo. Se deja 15 minutos en
agitación, se filtra con succión, y se enjuaga con 77 cm³
de agua desmineralizada que contiene 25% de ácido acético.
Se añaden a 18-20°C bajo agitación, 154 cm³ de ácido fórm-
25 co, se añade una pizca de producto final para cebado, y se
favorece luego la cristalización por rascado. Se deja du-
rante 2 horas en agitación a 18-20°C, y luego durante dos
horas a 0-5°C. Se filtra con succión, y se lava con 4 veces
77 cm³ de agua desmineralizada que contiene 5% de ácido fó-
30 mico. Se seca a 20-25°C a vacío. Se obtienen 49,45 g de pro-

1 ducto en forma de formiato.

5 El formiato obtenido se empasta bajo agitación durante 1 hora a 45-50°C en 250 cm³ de etanol, después de lo cual se deja 1 hora a 18-20°C. Se filtra con succión, se enjuaga con 2 veces 50 cm³ de etanol. Se seca a 20°C a vacío, y después durante 10 a 15 horas a 35-40°C. Se obtienen 45,45 g del producto esperado. $[\alpha]_D^{20} = +64,5^\circ$, al 0,5% en agua con 0,5% de NaHCO₃.

10 El producto es idéntico al obtenido en los ejemplos 4, 6 y 20.

Ejemplo 23: Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico cristalizado, isómero sin

15 Se disuelven 19,8 g de ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, obtenido según el ejemplo 4, 6, 20 ó 22, en 65 cm³ de solución molar de acetato de sodio en metanol. Se deja cristalizar 35 minutos a la temperatura ambiente, se añaden en 1 hora 40 cm³ de etanol, se continúa durante 2 horas y 30 minutos la agitación en baño de agua helada, se filtra con succión, se lava dos veces con ayuda de 10 cm³ de una mezcla metanol-etanol (1-1); otras dos veces con ayuda de 10 cm³ de etanol, y después dos veces con ayuda de 20 cm³ de éter.
20 Después de secar, durante 2 horas a 45°C bajo vacío y 48 horas debajo vacío en ^{presencia de/} ácido sulfúrico, se obtienen 16,191 g de producto cristalizado.

30 Operando de tal modo que se evite todo contacto con la humedad atmosférica, se obtiene un producto cuyas constantes físicas se dan a continuación:

1. H_2O (Karl Fischer) = 0,2%
 Metanol \leq 0,1% { Determinación por cromatografía en fase
 Etanol : 0,45% { de vapor

Análisis: $C_{16}H_{16}O_7N_5S_2Na = 477,5$

5 Calculado: C% 40,24 H% 3,38 N% 14,67 S% 13,43 Na% 4,81
 Encontrado: 39,9 3,5 14,5 13,1 4,8

El producto, dejado al aire, se rehidrata.

El espectro de rayos X (Debye Scherrer) ha permitido confirmar la naturaleza cristalina del producto obtenido.

10 Igualmente, puede utilizarse el isopropanol en lugar del etanol para obtener la cristalización del producto esperado.

15 Ejemplo 24: Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico cristalizado, isómero sin

Etapas A : Solvato entre el ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, y el ácido fórmico

20 Se añaden en pequeñas porciones y con agitación 87,2 g de sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, preparada según el ejemplo 5, a una mezcla de 220 cm³ de ácido fórmico puro y 220 cm³ de agua. Se agita 30 minutos a 50°C, se deja enfriar, y se eliminan por filtración 30,1 g de trifenilcarbinol. Se vierten en el filtrado 450 cm³ de agua, se elimina con carbón un ligero precipitado y se concentra a 40°C y a vacío hasta que se forma un precipitado. Se añaden 200 cm³
 25
 30 de etanol anhidro, se enfría con hielo, se filtra, se lava

2 con etanol y con éter y se seca a vacío.

Se obtienen 31,1 g del producto esperado.

Análisis: $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2 \cdot HCO_2H \cdot H_2O = 541,5$

5 Calculado: C% 39,3 H% 4,08 N% 13,48 S% 12,34 H_2O % 3,46

Encontrado: 39,2 4,1 13,2 12,8 4,15

Etapas B: Sal de sodio cristalizada

10 15 g del solvato recientemente preparado obtenido en la Etapa A se disuelven en 75 cm³ de metanol, se trata la solución con 4,5 g de acetato de sodio y 3 g de carbón activo. Después de filtrar, se añaden 5 cm³ de isopropanol, agitando. Al cabo de 16 horas a 0°, se aíslan los cristales, se lava con etanol y con éter y se seca durante dos horas a un vacío extremado, a 50°C.

15 Se obtienen 7,95 g del producto esperado.

El producto permanece a continuación brevemente al aire libre. Se obtiene el análisis siguiente:

$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2 \cdot H_2O = 495,5$

20 Calculado: C% 38,78 H% 3,66 N% 14,14 Na% 4,64 S% 12,94

Encontrado: 38,6 3,7 13,8 4,6 13,2

Ejemplo 25: Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, amorfa, isómero sin

25 Etapas A: Solvato entre el ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, y el etanol

30 Se disuelven 52 g de solvato con el ácido fórmico obtenido en la Etapa A del ejemplo 24, en una mezcla de 3 litros de etanol al 96% y 350 cm³ de agua. Se con-

1 centra a vacío hasta la obtención de un volumen de 300 cm³
aproximadamente. El solvato comienza a cristalizar en el
curso de la concentración. Se enfría durante una hora al
baño de hielo, se filtra, se lava con un poco de etanol y
5 se seca a vacío a la temperatura ambiente en presencia de
ácido sulfúrico concentrado.

Se obtienen 44 g del producto esperado.

Análisis: C₁₆H₁₇N₅O₇S₂, con 0,8 moles de C₂H₅OH = 492,3

Calculado: C% 42,94 H% 4,46 N% 14,23 S% 13,02

10

Encontrado: 43,0 4,4 14,1 12,9

Etapa B: Sal de sodio amorfa

15

Se ponen 3 g del solvato con etanol obtenido
en la Etapa A en 60 cm³ de agua a 0°C y se añaden, con -
agitación, 0,504 g de carbonato ácido de sodio disueltos
en 6 cm³ de agua. Se filtra la solución neutra y se liofi-
liza inmediatamente. El producto permanece a continuación
brevemente al aire libre.

Se obtiene el análisis siguiente:

20

C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂·1,5H₂O = 504,47

Calculado: C% 38,09 H% 3,8 N% 13,88

Encontrado: 38,2 3,9 13,6

Ejemplo 26: Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-2-(2-
-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido¹-cef-3-em-4-car-
boxílico cristalizado, isómero sin

25

Se añaden a 4,95 g de ácido 3-acetoximetil-7-
-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-cef-3-em-4-
-carboxílico, isómero sin, obtenido según el ejemplo 4, 4,
6, 20 ó 22, 5 cm³ de etanol, y después, con agitación y
30 en baño de agua helada, 10 cm³ de una solución molar acuc-

1 sa de carbonato ácido de sodio. Después de la disolución,
se añaden 15 cm³ de etanol, se concentra a 30°C bajo va-
cío, se toma de nuevo en etanol, y se seca hasta peso cons-
tante. Se obtiene un polvo que se toma de nuevo en 15 cm³
5 de metanol. Se ceba la cristalización y se deja durante
una noche en el frigorífico. Se aislan 3,407 g de pro-
ducto cristalizado.

10 Ejemplo 27: Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-
-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-car-
boxílico, cristalizada, isómero sin

15 Se disuelven 0,5 g de sal de sodio amorfa
obtenida según el ejemplo 25, en 2 cm³ de metanol, se aña-
den lentamente con agitación 0,25 cm³ de n-butanol y se
enfria durante 48 horas en el refrigerador a aproxima-
mente 6°C. Los cristales se lavan con un poco de metanol
frío y se secan durante 3 horas a vacío a 40°C en presen-
cia de ácido sulfúrico concentrado.

Se obtienen 0,2 g de producto cristalizado.

20 El producto permanece a continuación breve-
mente al aire libre.

Análisis: C₁₆H₁₆N₅NaO₇S₂ · 1,5 H₂O = 504,47

Calculado: C% 38,09 H% 3,8 N% 13,88 O% 26,96

Encontrado: 38,4 3,8 13,8 27,1

25 Operando con condiciones operatorias análo-
gas, se obtienen formas cristalinas poco diferentes que
contienen, por ejemplo, 0,5 moles de agua ó 1 mol de agua
y 1 mol de metanol.

30 Los espectros de rayos X (Debye Scherrer) de
los productos obtenidos arriba confirman la naturaleza

1 cristalina de dichos productos.

Ejemplo 28:

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

- 5
- Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico 500 mg;
 - Excipiente acuoso estéril ... cantidad suficiente para 5 cm³

10 Ejemplo 29:

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

- 15
- Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico 500 mg;
 - Excipiente acuoso estéril cantidad suficiente para 5 cm³

Ejemplo 30:

20 Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

- 25
- Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico. 500 mg;
 - Excipiente acuoso estéril ... cantidad suficiente para 5 cm³

Ejemplo 31:

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

30

- 1 - Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-
-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)aceta
mido]-cef-3-em-4-carboxílico 500 mg;
- 5 - Excipiente acuoso estéril canti-
dad suficiente para 5 cm³.

Ejemplo 32:

Se han preparado cápsulas gelatinosas que respon-
den a la fórmula:

- 10 - Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-
-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-
-cef-3-em-4-carboxílico 250 mg;
- Excipiente, cantidad suficiente para
una cápsula gelatinosa terminada de. 400 mg.

Ejemplo 33:

15 Se han preparado cápsulas gelatinosas que respon-
den a la fórmula:

- Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-
-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimi-
noacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico .. 250 mg;
- 20 - Excipiente, cantidad suficiente para
una cápsula gelatinosa terminada de .. 400 mg.

Ejemplo 34:

Se han preparado cápsulas gelatinosas que respon-
den a la fórmula:

- 25 - Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-
-tiazolil)-2-(1-metiletoxiimino)aceta
mido]-cef-3-em-4-carboxílico 250 mg;
- Excipiente, cantidad suficiente para
una cápsula gelatinosa terminada de.. 400 mg,
- 30

Ejemplo 35 : Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-
no-acetamido/3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isó-
mero sin.

Etapa A: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-ace-
tato de etilo, isómero sin.

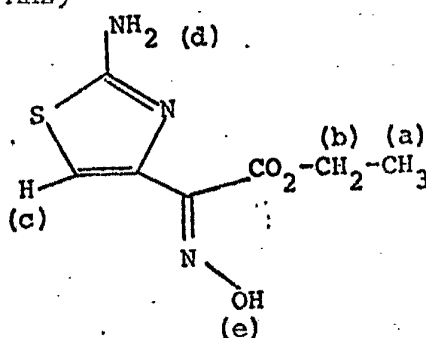
Se disuelve 0,8 g de tiourea en 2,4 cm³ de etanol y
4,8 cm³ de agua. Se añaden en cinco minutos, la solución
de 2 g de 4-cloro-2-hidroxiimino-acetil-acetato de etilo
y se agita una hora a temperatura ambiente. Se expulsa la
mayor parte del etanol bajo vacío parcial y se neutraliza
a pH 6 añadiendo carbonato ácido de sodio sólido. Se en-
fría con hielo, se filtra con succión, se lava con agua,
se seca bajo vacío a 40°C. Se obtienen 1,32 g del produc-
to esperado p. de f. = 232°C.

Análisis : C₅ H₉ O₃ N₃ S

Calculado : C% : 39,06 H % : 4,21 N% : 19,52 S %: 14,9

Encontrado: 38,9 4,4 19,7 14,6

RMN (DMSO, 60 MHz)



(a) triplete centrado en 1,25 ppm J = 7 Hz

(b) cuadruplete centrado en 4,27 ppm J = 7 Hz

(c) singulete a 6,83 ppm

(d) singulete a 7,11 ppm

(e) singulete a 11,4 ppm

Etapa B : Acido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino

1 acético, isómero sin.

Se introducen 21,5 g del producto preparado según la etapa A en 200 cm³ de etanol absoluto y 55 cm³ de sosa 2N. Se agita en un baño de agua a 45°C. Después de 30 minutos, se coloca en un baño de agua congelada y después se lleva a pH 6 por ácido acético. Se observa una precipitación. Se filtra con succión, se lava con etanol al 50% de agua y después con éter. Después de secado, se obtiene 16,9 g del producto esperado.

10 Rf = 0,05 (eluyente : acetato de etilo - metanol - agua 70-20-10).

Etapa C : Sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acético, isómero sin.

Se mezclan 16,9 g del ácido separado en la etapa B, 50 cm³ de dimetilformamida y 42 cm³ de trietilamina. Se agita 15 minutos a temperatura ambiente y se observa una disolución total.

Se enfría a -20°C, la sal de trietilamina cristaliza parcialmente. Se introduce en 15 minutos a -20°C, 54 g de cloruro de tritilo en 100 cm³ de cloroformo. Se agita una hora y se deja volver a la temperatura ambiente. Se vierte en 200 cm³ de agua que contienen 40 cm³ de ácido clorhídrico 2N.

Se decanta, se lava la fase orgánica con dos veces 200 cm³ de agua, se seca, se filtra con succión, se expulsan los disolventes bajo presión reducida, y se recoge en acetato de etilo.

Se añaden 100 cm³ de solución saturada de carbonato ácido de sodio, se agita, se decanta. La sal de sodio, cristaliza. Se congela 30 minutos, se filtra con succión y se

1 lava con acetato de etilo. Se obtienen 27 g de sal de sodio esperada. Rf = 0,33 (éter).

5 Etapa D: 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo, isómero sin.

10 Se mezclan 17,2 g de sal de sodio del ácido 2-(2-tritil-amino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acético, isómeros sin obtenido en la etapa C en 170 cm³ de cloroformo, y 170 cm³ de ácido clorhídrico N. Se decanta, se lava cinco veces con agua. Se seca, se filtra con succión, se expulsa el disolvente.

15 El residuo se recoge en 170 cm³ de cloruro de metileno. Se añade 2,8 g de dicitclohexil-carbodiimida. Se agita a una hora y después se filtran con succión 1,9 g de dicitclohexilurea.

Al filtrado, se añaden 3,66 g de 7-amino-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxilato de tert-butilo.

20 Se agita dos horas a la temperatura ambiente, se lava con ácido clorhídrico normal, después con agua, con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5% y después con agua.

25 Se seca la fase orgánica, se filtra con succión, se expulsa el disolvente, se recoge en cloruro de metileno y se eluye en una columna de sílice con una mezcla de cloruro de metileno al 5% de éter.

Las fracciones interesantes (Rf = 0,78 en éter) se reúnen. Se expulsa el disolvente bajo presión reducida y se recoge en éter isopropílico.

30 Se disgrega, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico.

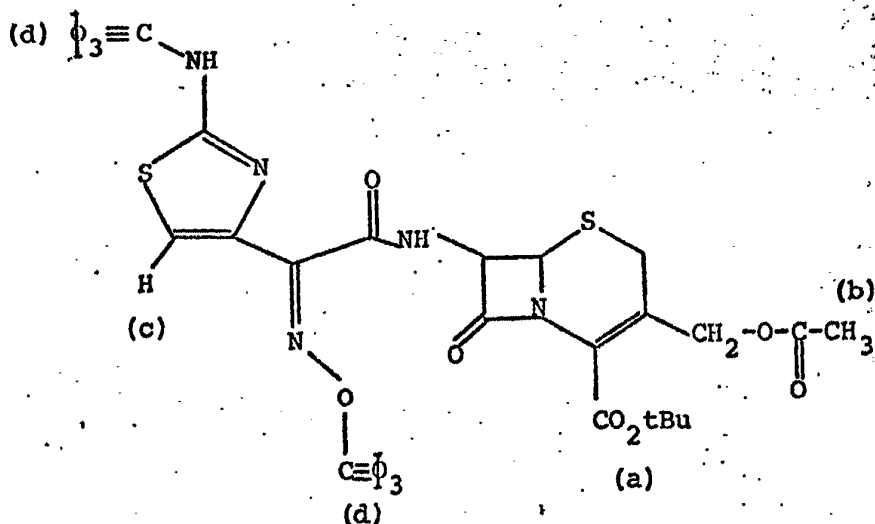
Se obtienen 5,8 g del producto esperado.

Análisis : C₅₇ H₅₁ O₇ N₅ S₂

Calculado: C % : 69,7 H% : 5,2 N % : 7,1 S % : 6,5

Encontrado: 70,4 5,6 6,5 5,9

RMN (CDCl₃ 60 MHz)



(a) : singulete a 1,55 ppm

(b) : singulete a 2,06 ppm

(c) : singulete a 6,45 ppm

(d) : singulete a 7,31 ppm

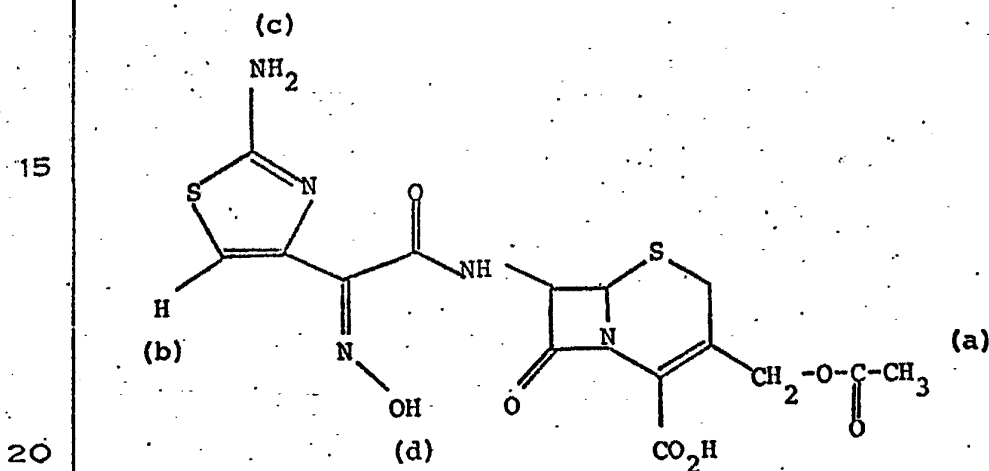
Etapa E: Acido 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{3}$ -acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero, sin.

Se coloca 1 g del producto obtenido en la etapa D en 3 cm³ de ácido trifluoroacético. Se agita 30 minutos a temperatura ambiente, y después se añaden 30 cm³ de éter isopropílico. La sal precipita. Se filtra con succión y se lava con éter isopropílico. Se obtienen así 0,652 g de sal de ácido trifluoroacético del ácido 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiiminoacetamido $\overline{3}$ -acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

Este producto se disuelve en 6 cm³ de tetrahidrofura

1 no, se añaden 3 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%. Se agi
 ta 15 minutos a 50°C, se expulsan los disolventes, se re-
 5 recoge en éter se filtra con succión y se lava con éter. Se
 obtienen así 0,441 g de formiato del producto esperado. La
 sal se tritura en 2 cm³ de agua que contiene tres gotas de
 piridina (pH \approx 6). Se filtra con succión, se lava con agua
 se seca y se obtienen 0,136 mg del producto esperado. El
 filtrado se lleva a sequedad, y después se recoge en eta-
 nol. Se filtra con succión, se lava con etanol y se obtie-
 10 nen 0,04 g de producto suplementario.

RMN (DMSO, 60 MHz)



(a) : singulete a 2,01 ppm.

(b) : singulete a 6,67 ppm

(c) : singulete a 7,08 ppm

(d) : singulete a 11,3 ppm

25

Ejemplo 36: Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimi-
 no-acetamido]-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isó-
 mero sin.

Etapa A : 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxi-
 minoacetato de etilo, isómero sin .

30

1 Se introducen 43,2 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hi
droxiimino-acetato de etilo isómero sin preparado en la
etapa A del ejemplo 35 en 120 cm³ de dimetil-formamida se-
ca.

5 Se enfría a -35°C, se introducen 32 cm³ de trietilami
na, y después en 30 minutos por fracciones, 60 g de cloru-
ro de tritilo. Se deja que la temperatura suba, se observa
una disolución total, y después un calentamiento hasta 30°C.
Después de una hora, se vierte sobre 1,2 litros de agua con
10 gelada que contiene 40 cm³ de ácido clorhídrico de 22° de
Bé.

Se agita en un baño de agua congelada, se filtra con
succión, se lava con ácido clorhídrico normal, y se empas-
ta con éter.

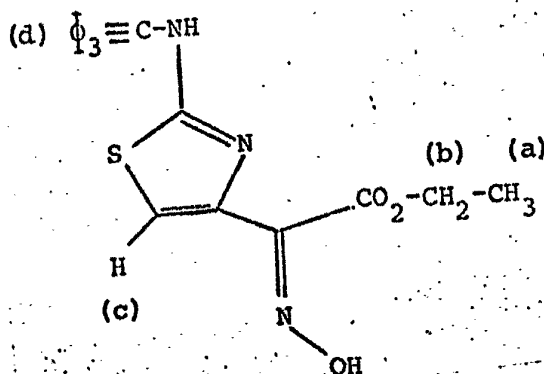
15 Se obtienen 69,3 g de clorhidrato.

La base libre se obtiene disolviendo el producto en
5 volúmenes de metanol a los que se han añadido 120% de
trietilamina y después se precipita suavemente por 5 volú-
menes de agua.

20 Análisis : C₂₆ H₂₃ O₃ N₃ S; 1/4 H₂O

Calculado: C % : 67,6 H % : 5,1 N % : 9,1 S % : 6,9
Encontrado : 67,5 : 5,1 : 8,8 : 6,8

RMN (CDCl₃, 60 MHz)



- 1 (a) : triplete centrado en 1,31 ppm $J = 7$ Hz
 (b) : cuadruplete centrado en 4,37 ppm $J = 7$ Hz
 (c) : singulete a 6,37 ppm.
 (d) : singulete a 7,28 ppm.

5 Etapa B: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tetrahidro-
 piranil-oxiimino-acetato de etilo, isómero sin.

Se colocan 5,6 g del producto preparado en la etapa
 A en 56 cm³ de dihidropirano redestilado. Se coloca en un
 baño de agua congelada, después se añaden 2,4 g de ácido
 10 para-toluen-sulfónico.

Se agita una hora y media dejando que suba a la tem-
 peratura ambiente. Se vierte en una mezcla de 100 cm³ de
 benceno, 100 cm³ de agua y 2 cm³ de trietilamina.

Se decanta, se lava con agua, se seca, se filtra con
 15 succión, se lava con benceno, y después se expulsa el disol-
 vente. Se recoge con éter isopropílico, se ceba la crista-
 lización se deja una noche en refrigerador, se filtra con
 succión y se lava con éter isopropílico. Se obtienen 4,42 g
 del producto. p. de f. = 184°C.

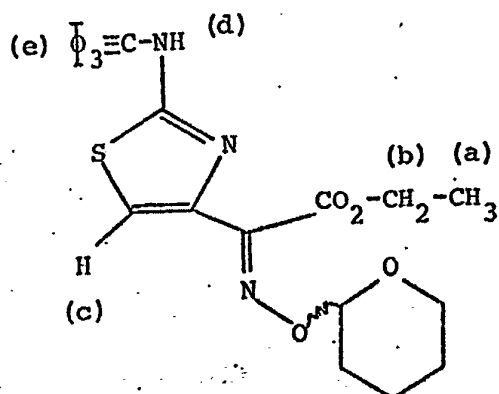
20 Análisis: Sal del ácido para-toluensulfónico $C_{38}H_{39}O_7N_3S_2$

Calculado: C % : 63,9 H % : 5,5 N % : 5,9 S % : 9,0

Encontrado: 63,7 5,5 5,8 8,9

RMN (CDCl₃, 60 MHz)

25



30

- 1 a) : Triplete centrado en 1,36 ppm
b) : Cuadruplete centrado en 4,39 ppm
c) : Singulete en 6,60 ppm
d) : Singulete en 6,91 ppm
5 e) : Singulete en 7,28 ppm

Etapa C : Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tetra-
hidropanil-oxiimino-acético, isómero sin.

Se colocan 4,56 g del producto preparado en la etapa
B en 45 cm³ de dioxano y 8,4 cm³ de sosa 2N. Se lleva a re-
10 flujo durante una hora y media. Se enfría el baño de agua
helada, precipitando la sal. Se filtra con succión, se la-
va con dioxano acuoso y después con éter, y se obtienen
4,66 g de sal de sodio.

Se obtiene el ácido disolviendo el producto en 50 cm³
15 de dioxano, se acidifica con ácido fórmico (pH 5) y precipi-
ta por 90 cm³ de agua. p. de f. 180°C.

RMN (CDCl₃, 60 MHz) 6,69 ppm (protón del ciclotiazó-
lico); 7,31 (aromático).

Etapa D : 7-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tetrahi-
20 dropiranyl-oxiimino-acetamido]-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-
carboxilato de terc-butilo, isómero sin.

Se introducen 0,362 g del producto preparado en la e-
tapa C, 0,244 g de 7-amino-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carbo-
xilato de terc-butilo y 0,280 g de diclohexilcarbodiimida
25 en 4 cm³ de cloroformo seco. Se agita dos horas a la tempe-
ratura ambiente. Se filtra con succión la diciclohexilurea
formada y se lava con cloroformo.

Se expulsa el disolvente del filtrado a presión redu-
cida, se disuelve en 1 cm³ de éter y después se cromatogra-
30 fía sobre columna de sílice eluyendo con éter.

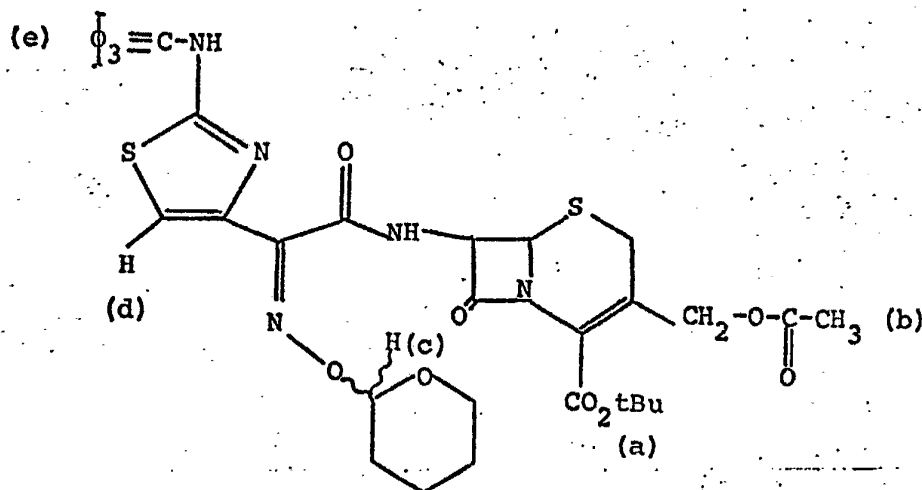
Se reúnen las fracciones de Rf 0,38, se expulsa el disolvente bajo presión reducida, se recoge con éter isopropílico, se disgrega, se filtra con succión se lava con éter isopropílico. Se obtienen 0,184 g del producto esperado.

Análisis : C₄₃ H₄₅ O₈ N₅ S₂

Calculado : C % : 62,7 H % : 5,5 N % : 8,5 S % : 7,8

Encontrado: 62,8 5,9 8,1 7,5

RMN (CDCl₃, 60 MHz)



(a) : 1,53 ppm

(b) : 2,07 ppm

(c) : 5,46 ppm

(d) : 6,76 ppm

(e) : 7,28 ppm

Etapa E : Acido 7- β -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido- β -3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

638 mg del producto obtenido según la etapa D se agitan 15 minutos a temperatura ambiente en 1,8 cm³ de ácido trifluoroacético. Se añaden 18 cm³ de éter isopropílico y

1 se filtran con succión 404 mg del producto que ha precipi-
tado. Estos 404 mg se recogen y agitan 15 minutos a 50°C
con 2 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%. Se concentra a
sequedad bajo vacío a 30°C, se recoge con 1 cm³ de etanol,
5 se añade una gota de piridina y se filtra con succión el
producto esperado.

Este producto es idéntico al obtenido en el ejemplo
35.

10 Ejemplo 37: Acido 7-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-
tritil-hidroxiimino-acetamido-7-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-
carboxílico, isómero sin.

Etapas A : 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hi-
droxiimino-acetato de etilo, isómero sin.

15 Se disuelven 1,08 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hi-
droxiimino-acetato de etilo, isómero sin, preparado en la
etapa A del ejemplo 35 en 8 cm³ de cloroformo. Se añaden
1,5 cm³ de trietilamina, y después se añaden a + 5°C en
25 minutos, la solución de 3 g de cloruro de tritilo en
6 cm³ de cloroformo, y se agita una hora a la temperatura
20 ambiente. Se lava con 18 cm³ de agua, 8 cm³ de ácido clor-
hídrico normal y 3 veces 20 cm³ de agua. Se seca, se fil-
tra con succión y se concentra hasta sequedad. El producto
se recoge con isopropanol en el cual cristaliza. Se obtie-
nen 2,3 g de producto esperado. p. de f. 140°C.

25 Etapas B : Sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-
tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acético, isómero sin.

30 Se disuelven 0,7 g del producto obtenido en la eta-
pa A en 3,5 cm³ de dioxano caliente. Se calienta a 110°C y
se añade bajo agitación gota a gota, 1 cm³ de sosa 2N. Se
continúa agitando una hora y cincuenta minutos a tempera-

1 tura próxima a la del reflujo, se enfría y se filtra con succión la sal de sodio que ha precipitado. Este producto es idéntico al obtenido en la etapa C del ejemplo 35.

5 Etapa C: Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7-3}$ -acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

10 Se ponen 5,12 g de la sal de sodio obtenida en la etapa B en suspensión en 50 cm³ de cloroformo. Se añaden 50 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se agita, se decanta, y se lava tres veces con 50 cm³ de agua. Se seca, se filtra con succión y se concentran hasta sequedad. Se obtiene así el ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acético, isómero sin.

15 El ácido obtenido se disuelve en 50 cm³ de cloruro de metileno. Se añaden 1,6 g de dicitclohexil-carbodiimida, se agita una hora a temperatura ambiente, se filtra con succión la dicitclohexilurea, se enfría a -10°C la solución, y se añaden 1,1 g de ácido 7-amino-cefalosporánico en solución en 10 cm³ de cloruro de metileno y 1,2 cm³ de trietil amina. Se agita 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 20 50 cm³ de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta, se lava con tres veces 50 cm³ de agua, se seca, se filtra con succión y se concentra hasta sequedad.

25 Se disgrega en etanol, se filtran con succión 2,36 g de condensado bruto. Este producto se transforma en sal de dietilamina del ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7-3}$ -acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, por acción de la dietilamina en el éter.

30 La sal obtenida se desplaza por ácido clorhídrico nor

1 mal en presencia de cloruro de metileno hasta la obtención de un pH ácido. La solución se lava con agua, se seca y se lleva hasta sequedad. Se obtienen 0,75 g del producto esperado, purificado.

5 Ejemplo 38 : Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido/-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

10 El producto ditritilado obtenido en el ejemplo 3 se disuelve en 5 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%. Se agita 15 minutos a 50°C, se expulsan los disolventes, se recogen en éter, se filtra con succión y se lava con éter. Se obtiene así el producto en forma de formiato.

15 Este formiato se tritura en 3 cm³ de agua que contiene algunas gotas de piridina (pH — 6). Se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtiene el producto esperado que es idéntico al obtenido en los ejemplos 35 y 36.

20 Ejemplo 39 : Sal de sodio del ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido/-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

25 Se disuelven 0,613 g del ácido obtenido en los ejemplos 1, 2 ó 4 en una mezcla de 2 cm³ de agua destilada, y 2 cm³ de una solución molar de acetato de sodio en el metanol. Se añaden 60 mg de carbón activo, se filtra con succión, se lava con 2 cm³ de metanol, se concentra hasta sequedad bajo vacío a 30°C, se recogen en etanol y se obtiene, después del filtrado con succión y secado, 0,432 g de la sal de sodio esperada.

30 Ejemplo 40 : Sal de sodio cristalizada del ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido/-3-acetoxi-metil-

1 cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se ponen en suspensión en 8 cm³ de metanol, 1,78 g del ácido obtenido en los ejemplos 1, 2 ó 4. Se añaden 8 cm³ de solución molar de acetato de sodio en el metanol, 5 cristalizando inmediatamente la sal de sodio esperada. Se agita 15 minutos para completar la transformación; se filtra con succión, se lava con etanol, después con éter. Se obtienen 1,53 g de producto blanco cristalizado.

Análisis : C₁₅ H₁₄ O₇ N₅ S₂ Na

10 Calculado : C % : 38,88 H % : 3,04 N % : 15,11 S % 13,84 Na % 4,96.

Encontrado : 38,8 3,1 15,1 13,8
4,85.

Infrarrojo (nujol)

15 C == O 1753, 1724, 1683 cm⁻¹

NH, OH, 3597 cm⁻¹

RMN (DMSO, 60 MHz)

Singlete a 2,01 ppm -C-CH₃
 ||
 O

20 Singlete a 6,65 ppm (protón del ciclo tiazol)

Singlete a 7,16 ppm (agrupación amina NH₂)

Ejemplo 41 : Se ha obtenido una preparación para inyección de fórmula:

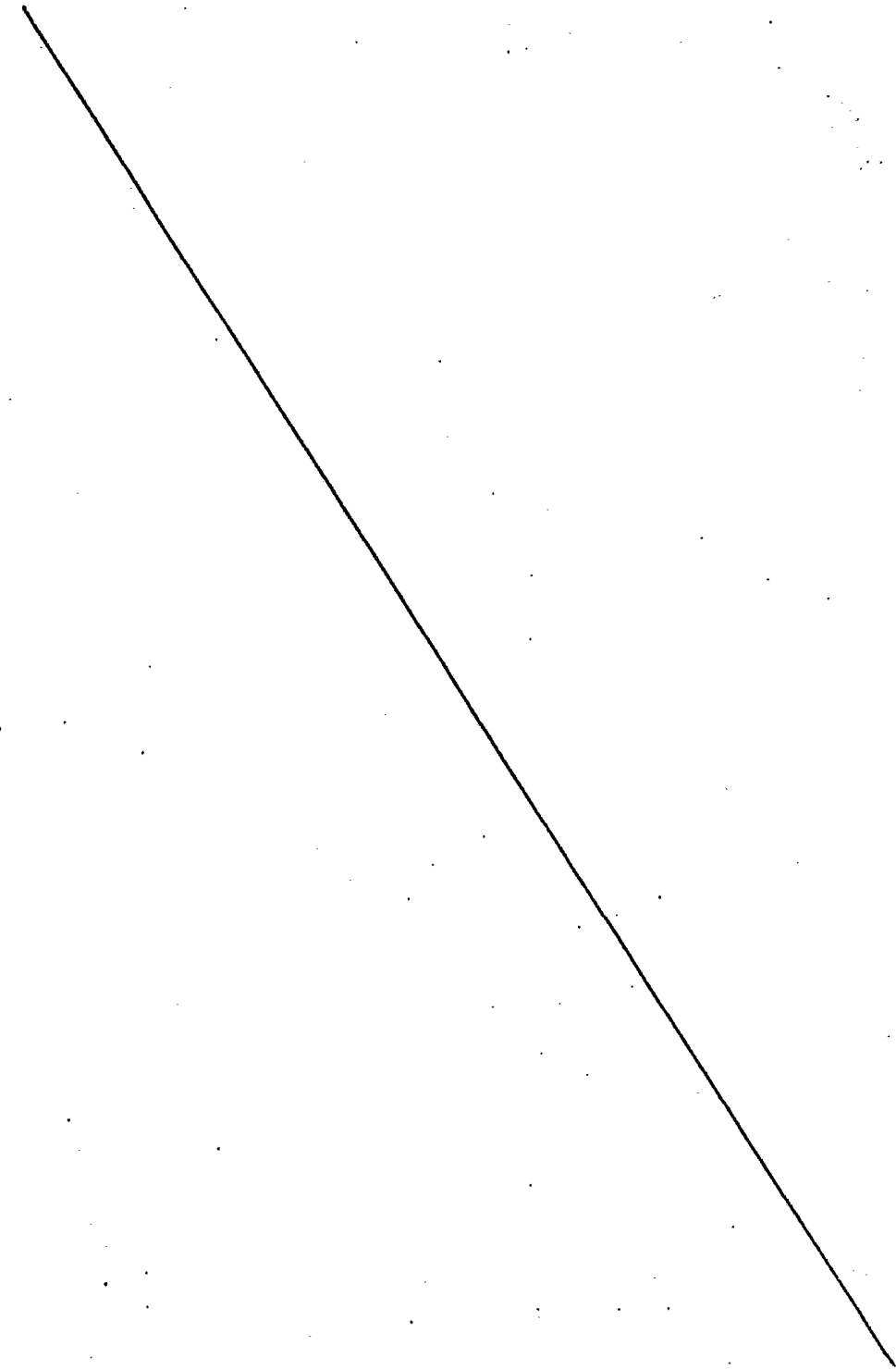
Acido 7-/2-(amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido/-
25 3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin
..... 500 mg
Excipiente acuoso estérilc.s.p. 5 cm³

Ejemplo 42 : Se han preparado cápsulas de gelatina que responden a la fórmula:

30 Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido/-

1 3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin
..... 250 mg
Excipiente c.s. para una cápsula terminada a 400 mg

5
10
15
20
25
30



1

- REIVINDICACIONES -

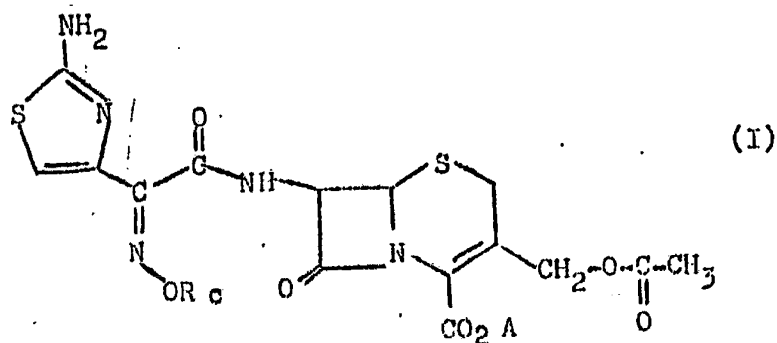
5

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:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporámico de fórmula I:

15



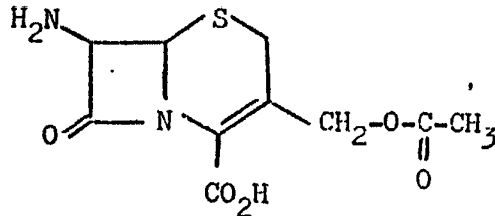
20

en la que R_c representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohol saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa bien un átomo de hidrógeno bien un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada, encontrándose el grupo OR_c en la posición sin, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido 7-amino-cefalosporámico de fórmula:

30

30018

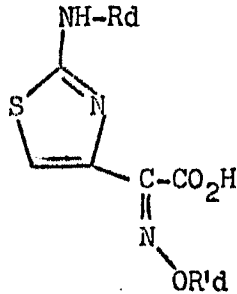
1



5

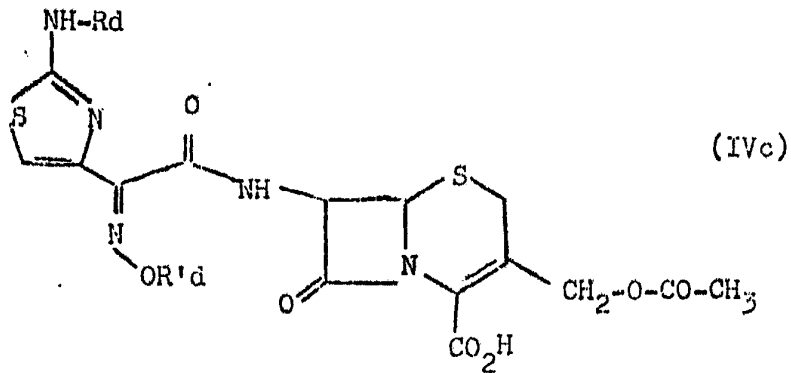
con un ácido de fórmula IIc:

10



isómero sin o un derivado funcional de este ácido, fórmula IIc en la que R_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un grupo cloroacetilo y R'_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que cuando R'_d representa un grupo cloroacetilo, es lo mismo para R_d , para obtener un producto de fórmula IVc:

25

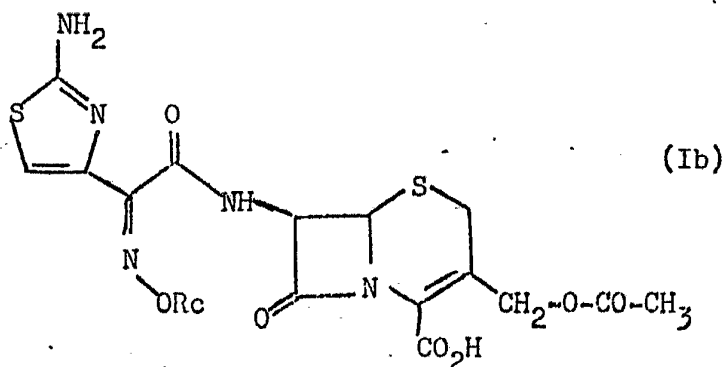


30

30018

1 isómero sin, en la que R_d y R'_d tienen el significado antes
 5 indicado, producto de fórmula IVc que se hidroliza en medio
 ácido o se hidrogenoliza, o se trata con tiourea, según los
 valores de R_d y R'_d , para obtener un producto de fórmula Ib

5



10

isómero sin, en la que R_c representa un átomo de hidrógeno
 o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1
 15 a 4 átomos de carbono y que corresponde a un producto de
 fórmula I en la que A representa un átomo de hidrógeno, pro
 ducto de fórmula Ib que se salifica si se desea.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,
 caracterizado porque cuando R_d representa un grupo fácilmen
 20 te eliminable por hidrogenolisis o un grupo cloroacetilo y
 R'_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidrogeno
 lisis, un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo saturado
 o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, enten
 diéndose que cuando R'_d representa un grupo cloroacetilo,
 25 es lo mismo para R_d , el producto de fórmula IVc se salifica
 según los métodos usuales y se hidrogenoliza o se trata con
 tiourea, según los valores de R_d y R'_d , para obtener una
 sal de un producto de fórmula Ib correspondiente a un pro
 ducto de fórmula I, en la que R_c tiene el significado indi
 30 cado anteriormente y A representa un equivalente de metal

1 alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica am
nada.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque cuando R_d representa un grupo fácilmen
5 te eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y
 R'_d representa un grupo fácilmente eliminable por hidróli-
sis ácida o por hidrogenolisis o un radical alcoholo satura
do o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, el
producto de fórmula IVc se hidroliza en medio ácido o se
10 hidrogenoliza para obtener un producto de fórmula IB, en la
que R_c tiene el significado dado anteriormente, producto de
fórmula Ib que se salifica si se desea.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque cuando R_d representa un grupo fácil-
15 mente eliminable por hidrólisis ácida y R'_d representa un
grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o un radi-
cal alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 áto-
mos de carbono, el producto de fórmula IVc se salifica se-
gún los métodos usuales y se hidroliza en medio ácido para
20 obtener un producto de fórmula Ib, en la que R_c tiene el
significado indicado anteriormente, producto de fórmula Ib
que se salifica si se desea.

5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque cuando R_d representa un grupo fácilmen
25 te eliminable por hidrogenolisis y R'_d representa un grupo
fácilmente eliminable por hidrogenolisis o un radical al-
coholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de
carbono, el producto de fórmula IVc se salifica por los mé-
todos usuales y se hidrogenoliza para obtener una sal de un
30 producto de fórmula Ib correspondiente a un producto de fór

30018

1 -mula I, en la que R_c tiene el significado indicado anterior-
mente y A representa un equivalente de metal alcalino, al-
calino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada.

5 6ª.- Procedimiento de preparación de nuevas oximas
derivadas del ácido 7-amino-tioazolil-acetamido-cefalospo-
nico.

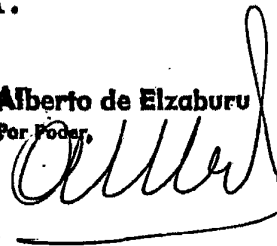
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de ciento dos hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 01.FEB.1978

P.A.

15 **Alberto de Elzaburu**
Por Poder.



20

25

30

30018

JL/

