



**PATENTE DE INVENCION**

10 ES	11 NUMERO 455.922	16 A-1
22	FECHA DE PRESENTACION 15-2-1977	

P.- 65.156  
3.121-059

30 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
6009/76	16-2-76	Gran Bretaña
27301/76	30-6-76	" "
27302/76	30-6-76	" "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION	Incl. en CO. 501/04, 501/57// A61K 31/545 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFALOSPORINA"	
71 SOLICITANTE (S) GLAXO LABORATORIES LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Greenford, Middlesex, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES) Michael Gregson y Richard Brook Sykes		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

P.- 65.156

1                   Esta invención se refiere a mejoras en antibióti-  
cos de cefalosporina, o relacionados con los mismos. Más  
particularmente, la invención se refiere a derivados de  
éster, biológicamente aceptables, de ácido (6R, 7R)-3-car  
5   bamoiloximetil-7- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (Z) - 2(\text{fur-2-il}) - 2\text{-metoximinoacetamido} \left[ \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$   
cef-3-em-4-carboxílico (es decir el isómero sin), que tie-  
ne el nombre homologado de "cefuroxima".

La cefuroxima, tal como se describe en la paten-  
te Británica nº 1453049, es un valioso antibiótico de am-  
10   plio espectro, caracterizado por una alta actividad contra  
una amplia gama de microorganismos gram-positivos y gram-  
-negativos, propiedad que está mejorada por la muy elevada  
estabilidad del compuesto frente a la beta-lactamasas pro-  
ducidas por una gama de microorganismos gram-negativos.

15   Además, el compuesto es estable en el organismo gracias a  
su resistencia a la acción de las esterasas de los mamí-  
feros, y da altos niveles en suero tras su administración  
parenteral (por ej. en forma de la sal de sodio) en seres  
humanos y animales, mostrando al mismo tiempo una baja fi-  
20   jación al suero.

La cefuroxima y sus sales, por ejemplo las sales  
de metales alcalinos tal como la sal de sodio, son valiosas  
principalmente en forma de antibióticos inyectables, ya que  
se absorben muy poco a partir del tracto gastrointestinal,  
25   y por lo tanto están presentes en sueros y orina en baja  
concentración después de la administración oral. Por consi-  
guiente, se han realizado en la invención amplios estudios  
sobre la posible actividad, por administración oral, de di-  
versos derivados de la cefuroxima, ya que el desarrollo de  
30   derivados que se absorben por el tracto gastrointestinal y

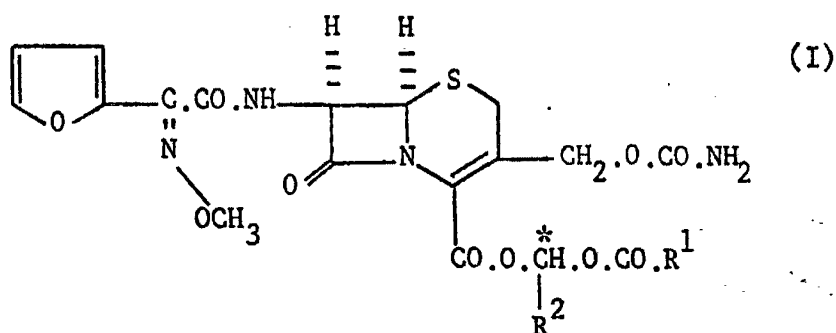
1 tienen buena actividad antibacteriana tras su administración oral ampliaría aún más el valioso potencial terapéutico de la cefuroxima.

5 Es sabido, por la literatura referente a antibióticos de  $\beta$ -lactama, que el efecto, por administración oral, de los antibióticos de la penicilina, tales como la ampicilina, puede mejorarse convirtiendo el grupo carboxilo de la posición 3 del núcleo de penam en ciertos grupos carboxilo esterificados; también ha habido algunas propuestas en el sentido de que la actividad, por administración oral, de ciertos antibióticos de cefalosporina, puede aumentarse por esterificación de modo similar. Se cree que la presencia de un grupo esterificante apropiado mejora la absorción del compuesto a partir del tracto gastrointestinal, donde el grupo esterificante se hidroliza por las enzimas presentes, por ejemplo, en el suero y los tejidos corporales, produciendo el ácido originario antibióticamente activo. Se advertirá que es crítica la naturaleza concreta del grupo esterificante, ya que es necesario que el éster sea suficientemente estable para poder alcanzar el lugar de absorción sin sufrir una degradación importante, por ej. en el estómago, y al mismo tiempo el éster ha de ser suficientemente susceptible a la hidrólisis por estearasa para que quede en libertad el ácido originario antibióticamente activo, en un período de tiempo corto en que el éster es absorbido.

15 La selección de un grupo esterificante particular para mejorar el efecto por administración oral de un antibiótico de  $\beta$ -lactama está influenciada también por el compuesto de  $\beta$ -lactama específico elegido. Así, por ejemplo, los

1 grupos esterificantes que se han encontrado eficaces para  
 mejorar la actividad de los antibióticos de penicilina ad-  
 ministrados por vía oral no aportan necesariamente ventajas  
 similares a los antibióticos de la serie de la cefalospori-  
 5 na. Un ejemplo que puede citarse es el caso de los ésteres  
 de pivaloiloimetilo. Así, es sabido que el éster de piva-  
 loiloimetilo de, por ejemplo, la ampicilina, mejora la ab-  
 sorción oral de la ampicilina. Por el contrario, el éster  
 de pivaloiloimetilo de cefuroxima muestra poco efecto por  
 10 administración oral, posiblemente porque el éster no se ab-  
 sorbe a partir del tracto gastrointestinal, o, alternativa-  
 mente, es sustancialmente resistente a la hidrólisis por  
 estearasa, de modo que no se libera en grado importante nin-  
 guno el ácido antibióticamente activo tras la absorción.

15 Se ha encontrado ahora en la invención que los  
 ésteres de cefuroxima que pueden representarse por la fór-  
 mula



20  
 25 (donde  $R^1$  es un grupo alcoholo primario o secundario que  
 contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R^2$  es un grupo al-  
 cohilo primario o secundario que contiene de 1 a 6 átomos  
 de carbono, siempre que al menos uno de los grupos  $R^1$  y  $R^2$   
 sea metilo, y denotando el asterisco un átomo de carbono  
 30 asimétrico) poseen propiedades que hacen a estos compues-

1        tos de valor potencial importante como antibióticos adminis-  
trables por vía oral. Los diastereoisómeros individuales,  
así como sus mezclas, están comprendidos en la invención.

5        Los ejemplos de compuestos de fórmula I incluyen  
aquellos en que  $R^1$  es un grupo metilo y  $R^2$  es un grupo al-  
coholo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y aquellos  
en que  $R^2$  es un grupo metilo y  $R^1$  es un grupo alcoholo pri-  
mario o secundario que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10       Los ésteres (I) tienen una estabilidad razonable,  
como demuestra el hecho de que tienen baja actividad anti-  
bacteriana in vitro comparados con la cefuroxima; esto in-  
dica que una alta proporción del éster queda sin alterar  
en todo el ensayo in vitro, y ello confirma la estabilidad  
de los ésteres. Por otro lado, los ésteres son extremadamen-  
15       te susceptibles a la hidrólisis por estearasa que conduce  
a la cefuroxima, como demuestran los ensayos in vitro em-  
pleando estearasas derivadas de hígado de rata, hígado hu-  
mano y suero humano.

20       Los ensayos in vivo en ratas confirman que la ad-  
ministración oral de los ésteres (I) conduce a una absorción  
de cefuroxima significativamente mayor, como demuestran las  
mayores concentraciones en suero y la mayor recuperación  
urinaria en comparación con la administración oral de la  
propia cefuroxima.

25       De los compuestos de fórmula (I), los siguientes  
han mostrado dar una absorción de cefuroxima particularmente  
buena:

30       (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- $\beta$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-  
-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxie-  
tilo.

1 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-propio  
niloxietilo;

5 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-buti-  
riloxietilo;

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-isova  
leriloxietilo;

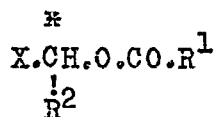
10 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-aceto  
xiheptilo;

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-aceto  
15 xibutilo;

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-aceto  
xipropilo.

20 Se prefiere particularmente el primer compuesto  
citado antes, ya que da una absorción especialmente alta  
de cefuroxima, como muestran los ensayos in vivo en rato-  
nes, ratas y perros.

25 Los compuestos (I) pueden prepararse de modo con-  
vencional, por ejemplo haciendo reaccionar cefuroxima o  
una sal de la misma (por ej. una sal de metal alcalino tal  
como la sal de sodio o potasio o una sal de onio, por ej.  
una sal de amonio tal como una sal de amonio cuaternario)  
con un éster halogenado de fórmula

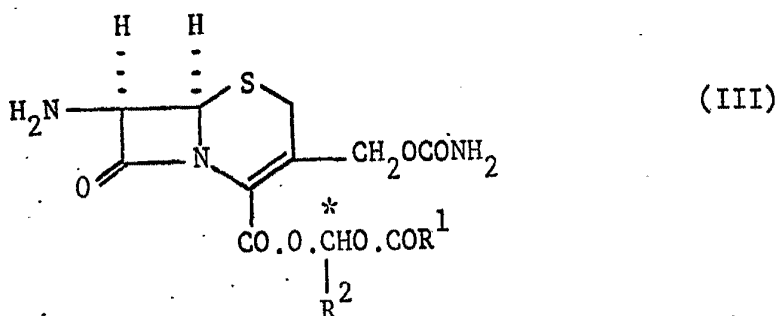


(II)

1 (donde  $R^1$ ,  $R^2$  y el asterisco tienen los significados antes  
dichos y X es halógeno tal como cloro, bromo o yodo). La  
reacción se efectúa convenientemente en disolución en un  
disolvente orgánico inerte (por ej. una amida N,N-disusti-  
5 tuída, tal como N,N-dimetilformamida ó N,N-dimetilacetami-  
da, una cetona tal como acetona, un sulfóxido tal como di-  
metilsulfóxido, un nitrilo tal como acetonitrilo, o tria-  
mida hexametilfosfórica) a una temperatura en el intervalo  
de  $-50^{\circ}\text{C}$  a  $+150^{\circ}\text{C}$ , por ej. de  $-10^{\circ}$  a  $+50^{\circ}\text{C}$ , y conveniente-  
10 mente entre  $0^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente. Cuando se emplea  
una sal de cefuroxima, por ejemplo la sal de potasio, como  
material de partida, y la reacción se efectúa en un disol-  
vente de nitrilo, puede emplearse un éter en corona, tal  
como 18-corona-6, si se desea. Cuando se emplea el ácido  
15 de cefuroxima como material de partida, puede ser ventajoso  
efectuar la reacción en presencia de una base, por ejem.  
una base inorgánica débil, tal como carbonato de sodio o  
carbonato de potasio; es conveniente añadir la base al sis-  
tema de reacción que contiene cefuroxima antes de la adi-  
20 ción del haloéster (II). Se ha encontrado que el uso de car-  
bonato de potasio como base, en conjunción con un compuesto  
(II) en el que X es bromo o yodo es ventajoso, porque en  
estas condiciones la formación de un producto de éster de  
cef-2-em se mantiene en un mínimo. Es conveniente emplear  
25 cantidades sustancialmente equivalentes de cefuroxima y ba-  
se, por ej. alrededor de 0,5 moles de una base diácida tal  
como carbonato de potasio por mol de cefuroxima. El haloés-  
ter (II) se emplea convenientemente en un ligero exceso,  
por ej. en una cantidad de 1-1,5 moles por mol de cefuroxi-  
30 ma.

1 El transcurso de la reacción puede controlarse  
fácilmente por cromatografía en capa delgada, ya que el  
proceso implica la conversión de un material de partida  
de ácido polar o sal en un producto de éster neutro.

5 Los ésteres (I) pueden prepararse también por  
acilación de un compuesto de fórmula



15 (donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido antes) o una sal  
de adición de ácido o derivado de N-sililo del mismo, usan  
do ácido (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético o un deri-  
vado reactivo del mismo, por ejemplo del modo descrito en  
la Patente Británica nº 1.453.049 antedicha.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse  
convenientemente acilando un compuesto de fórmula (III) con  
un agente acilante que comprende un halogenuro de ácido,  
particularmente un cloruro o bromuro de dicho ácido. Esta  
acilación puede efectuarse a temperaturas de desde -50 a  
25 +50°C, preferiblemente -20 a +30°C. La acilación puede  
efectuarse en medios acuosos o no acuosos.

30 La acilación con un halogenuro de ácido puede  
efectuarse en presencia de un agente fijador de ácidos  
(por ej. una amina terciaria tal como trietilamina o dime-  
tilanilina, una base inorgánica tal como carbonato de cal-

1      cio o bicarbonato de sodio, o un oxirano, preferiblemente un óxido de 1,2-alcoholeno inferior tal como óxido de etileno u óxido de propileno) que sirve para fijar el halógeno de hidrógeno desprendido en la reacción de acilación.

5                   El propio ácido libre puede usarse como agente acilante. Es deseable efectuar estas acilaciones en presencia de, por ejemplo, una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida; un compuesto de carbonilo tal como carbonildimidazol; o una sal de isoxazolinio tal como 3'-sulfonato de N-etil-5-fenilisoxazolinio o perclorato de n-terc-butil-5-metilisoxazolinio. La reacción de condensación se efectúa deseablemente en un medio de reacción anhidro, por ej. cloruro de metileno, dimetilformamida o acetonitrilo.

10                   La acilación puede efectuarse también con otros derivados formadores de amida del ácido libre, como por ejemplo un anhídrido simétrico o un anhídrido mixto, por ej. con ácido pivalico, o formarse con un haloformiato, tal como un haloformiato de alcohol inferior. Los anhídridos mixtos o simétricos pueden generarse in situ. Así, por ejemplo, un  
15                   anhídrido mixto puede generarse usando N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína. También pueden formarse anhídridos mixtos con ácidos de fósforo (por ejemplo ácidos fosfóricos o fosforosos), ácido sulfúrico o ácidos sulfónicos alifáticos o aromáticos (por ejemplo ácido p-toluensulfónico).  
20                     
25                   

                  Los materiales de partida antes descritos de fórmula (III) pueden prepararse de modo convencional, por ejemplo usando las técnicas descritas en la Memoria descriptiva de la patente de los EE.UU. nº 3.905.963 y en las Memorias de patentes Británicas Nos. 1.041.985 y 1.350.772.  
30

1 Si el producto de éster deseado está contaminado de modo importante con el correspondiente isómero de cef-2-  
-em, el producto puede oxidarse (por ej. por tratamiento  
con un perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracé-  
5 tico, ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico, o  
con hipoclorito de terc-butilo en presencia de una base dé-  
bil tal como piridina), dando el éster de 1-óxido de cef-  
-3-em, que después puede reducirse (por ej. por tratamien-  
to con cloruro de acetilo y yoduro de potasio, para produ-  
10 cir éster de cef-3-em sustancialmente puro.

Los diastereoisómeros individuales pueden aislarse por recristalización a partir de la mezcla isómera.

Los ésteres de fórmula I pueden formularse en forma de composiciones para administración oral de modo  
15 convencional, con ayuda de cualquier vehículo o excipiente farmacéutico necesario. Las composiciones se preparan convenientemente en forma de tabletas, cápsulas o sellos, ven-  
tajosamente en forma de dosificación unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes  
20 aglutinantes, cargas, lubricantes, agentes desintegrantes y humectantes. Las tabletas pueden recubrirse de modo convencional. Los compuestos activos pueden incorporarse también en formulaciones de composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención.

25 Las composiciones pueden contener desde 0,1% en adelante, por ej. de 0,1 a 99%, y convenientemente de 10 a 60%, del ingrediente activo (I), según el método de administración. Las composiciones en forma de unidad de dosificación contienen convenientemente de 50 a 500 mg del ingre-  
30 diente activo (calculado como cefuroxima). Las dosis emplea

1 das en el tratamiento de personas adultas está típicamen-  
te en el intervalo de 500 a 5000 mg por día (calculado co-  
mo cefuroxima) por ej. 1500 mg por día, aunque la dosis  
precisa depende, entre otras cosas, de la frecuencia de  
5 administración.

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención.  
Todas las temperaturas son en °C. Los puntos de fusión se  
determinaron por el método capilar y son sin corregir. Los  
que tienen prefijo ( $M_y^x$ ), donde x es la velocidad de calen-  
10 tamiento (en °C por minuto) e y es la temperatura de intro-  
ducción, se midieron en un aparato Mettler. En el Ejemplo  
5, el carbonato de potasio empleado se secó a 120°C en va-  
cío y se molturó finamente. La N,N-dimetilformamida emplea-  
da se secó y purificó por paso a través de alúmina ácida.

15 HPIC significa "cromatografía de líquido a alta  
presión". La detección se consiguió por medio de luz ultra-  
violeta a 276 nm. Las áreas de máximos relativos se midie-  
ron a esta longitud de onda. (La  $\lambda_{\text{máx}}$  del compuesto desea-  
do tiene lugar a 276 a 277 nm).

20 Las cifras de los espectros de r.m.n. de los pro-  
ductos de los Ejemplos 1 a 7 dados en la Tabla 1 más adelan-  
te indican que los compuestos se obtienen en forma de mez-  
clas de alrededor de 1:1 de los isómeros R y S.

#### Preparación 1

##### 25 (R,S) Propionato de l-bromoetilo

Se añadió acetaldehído (1,7 ml, 1,34 g, 30,5 mmol  
les) gota a gota y con agitación, a bromuro de propionilo  
(3,18 g, 23,3 mmol) (0-5°C). Se dejó que la mezcla se  
calentase hasta la temperatura ambiente (unos 20°C) duran-  
30 te 1 hora. El producto se destiló para dar el éster busca-

1 do (2,7 g) en forma de un líquido de p. de eb. 41 a 50°C/  
15 mm, que se caracterizó por sus espectros de rnm ( $\text{CDCl}_3$ )  
e infrarrojo ( $\text{CHBr}_3$ ).

#### Preparación 2

##### 5 (R,S) n-butilirato de l-bromoetilo

Se añadió acetaldehído (2 ml) gota a gota y con  
agitación, a bromuro de n-butilirilo (2,09 g, 13,8 mmoles)  
a 0-10°C. Después de la reacción inicial, la mezcla se  
guardó a unos 4°C durante 2 días. El producto se destiló,  
10 dando el éster buscado (1,87 g) en forma de un líquido, de  
p. de eb. 63 a 65°C/14 mm, que se caracterizó por sus es-  
pectros de rnm ( $\text{CDCl}_3$ ) e infrarrojo.

#### Preparación 3

##### 15 (R,S) 3-metilbutirato de l-bromoetilo

Se añadió acetaldehído (2,3 ml, 1,8 g, 41 mmoles),  
gota a gota y con agitación, a bromuro de 3-metilbutirilo  
(5,33 g, 32 mmoles) a 0°C. Se dejó que la mezcla se calen-  
tase hasta la temperatura ambiente (unos 20°C) durante me-  
dia hora.

20 El éster buscado se aisló en dos fracciones  
(2,99 g y 1,64 g) por destilación; p. de eb. 60 a 70°C/25 mm  
y 70 a 75°C/25 mm, respectivamente.

Ambas fracciones se caracterizaron por sus espec-  
tros de rnm ( $\text{CDCl}_3$ ). La segunda fracción era la más pura  
25 por rnm.

#### Preparación 4

##### 30 (R,S) Acetato de l-bromo-n-butilo

A bromuro de acetilo enfriado (unos 0°C) (1,49  
ml, 20 mmoles) se le añadió n-butiraldehído (1,76 ml, 20  
30 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase has

1 ta la temperatura ambiente durante 1 hora, dando una diso-  
lución de color pardo pálido. Se destiló en vacío, dando  
dos fracciones:

(i) p. de eb. 60 a 70°C/27 mm (0,78 g)

5 (ii) p. de eb. 70 a 80°C/27 mm (1,64 g)

La fracción (ii) contenía el éster buscado, que se caracterizó por sus espectros de rnm ( $\text{CDCl}_3$ ) e infra-  
rojo ( $\text{CHBr}_3$ ).

#### Preparación 5

10 (R,S) Acetato de 1-bromopropilo

La preparación era análoga a la Preparación 4, excepto en que se usaron los reactivos siguientes y la mez-  
cla se dejó reaccionar durante la noche a unos 5°C.

Bromuro de acetilo (1,5 ml, 20 mmoles)

15 Propionaldehído (2,2 ml, 31 mmoles)

El éster buscado (1,56 g) se aisló en forma de un líquido de p. de eb. 50 a 60°C/20 mm, caracterizado por su espectro de rnm ( $\text{CDCl}_3$ )

#### Ejemplo 1

20 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\int$ (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-aceto-  
xiétilo.

Se añadió carbonato de potasio (760 mg, 5,5 mmo-  
les) a una disolución de ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-  
25 -7- $\int$ (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ cef-3-em-4-  
-carboxílico (4,57 g, 11 mmoles) en N,N-dimetilformamida  
(25 ml) y la mezcla se agitó a unos 20°C durante 25 minu-  
tos. Se añadió acetato de 1-bromoetilo (1,8 g, 11 mmoles)  
en N,N-dimetilformamida (5 ml) a la disolución anterior,  
30 y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a unos

1 20°C. La mezcla de reacción se trató vertiéndola en ácido  
clorhídrico 2N en exceso, y posterior extracción con ace-  
tato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos reunidos  
5 se lavaron con ácido clorhídrico 2N y disolución saturada  
de bicarbonato de sodio, se secaron (sulfato de magnesio)  
y se evaporaron en vacío para dar una espuma, que se di-  
solvió en acetato de etilo y se precipitó a partir de éter.

El precipitado resultante se separó por filtra-  
ción y se secó para dar el compuesto buscado (780 mg).

10 Las aguas madres se evaporaron hasta formar una  
espuma, que se disolvió en acetato de etilo y se precipi-  
tó a partir de éter diisopropílico para dar una nueva cose-  
cha del compuesto buscado (1,21 g). Esta muestra se secó  
en vacío durante 2 días a 22°C para eliminar el éter diiso-  
15 propílico. Las constantes físicas de la segunda cosecha  
del compuesto buscado son: p. de f. ( $M_{50}^2$ ) 72°C;  $[\alpha]_D^{25} +$   
84° (c 0,87, DMSO);  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  355,  $\epsilon$   
18.120); Microanálisis antes del secado en vacío. Encen-  
trado: C 46,6; H 4,4; N 10,95; S 6,2.  $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$  (510,5)  
20 requiere C 47,1; H 4,3; N 10,9; S 6,3%. Los espectros de  
rnm e infrarrojo se muestran en la Tabla 1 más adelante.

#### Ejemplo 2

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\alpha$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\gamma$ -cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-propio-  
25 niloxietilo.

El método de preparación fué análogo al descrito  
en el Ejemplo 1. Se hizo reaccionar propionato de 1-bromo-  
etilo (1,5 g, 8,3 mmoles) con (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-  
-7- $\alpha$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoximinoacetamido  $\gamma$ -cef-3-em-4-  
30 -carboxilato de potasio (3,8 g, 8,3 mmoles) en N,N-dimetil-

1 formamida (25 ml) a unos 22°C durante 30 minutos.

La mezcla de reacción se trató como se ha descrito en el Ejemplo 1, para producir un aceite que se disolvió en acetato de etilo y se precipitó a partir de éter (250 ml). El filtrado se evaporó hasta formar un aceite que se disolvió en acetato de etilo, y se añadió gota a gota a éter diisopropílico. El precipitado se filtró y se lavó con éter diisopropílico y se secó, dando el compuesto buscado (1,46 g, 2,8 mmoles), p. de f. ( $M_{60}^2$ ) 81°;  $[\alpha]_D^{25} + 66^\circ$  (c 1,2, DMSO);  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 276,5 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  362,  $\epsilon$  18.985). Los datos de infrarrojo y rnm se muestran en la Tabla 1 más adelante.

### Ejemplo 3

15 (6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7- $\beta$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-butiriloxietilo.

Una disolución de (6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7- $\beta$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de potasio (1,025 g, 2,22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se trató con butirato de 1-bromoetilo (649 mg, 3,33 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se trató después como se ha descrito en el Ejemplo 1, y después de secar (sobre sulfato de magnesio) y evaporar, se obtuvo una espuma de color amarillo pálido (964 mg). La espuma se trituró con ciclohexano (80 ml) y el sólido resultante se separó por filtración y se lavó con ciclohexano (2 x 20 ml) y se secó en vacío para dar el compuesto buscado (711 mg) en forma de un sólido blanquecino; p. de f. ( $M_{51}^3$ ) 84°;  $[\alpha]_D^{25} + 36^\circ$  (c 1,13,

1 DMSO);  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 276,5 nm ( $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  350,  $\epsilon$  18.850); En-  
contrado: C 48,8; H 5,0; N 10,1; S 5,5.  $C_{22}H_{26}N_4O_{10}S$  (538,5)  
requiere C 49,1; H 4,9; N 10,4; S 5,95%.

5 Los datos de infrarrojos y rnm se muestran en la  
Tabla 1 más adelante.

Ejemplo 4(a)

10 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\sphericalangle$ cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-isovaleriloxietilo y (4R,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-  
-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ cef-3-em-4-carboxilato  
de (R y S)-1-isovaleriloxietilo.

15 Se añadió 3-metilbutirato de 1-bromoetilo (2,38  
g, 11,4 mmoles) a una disolución agitada de (6R,7R)-3-car-  
bamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetami-  
do  $\sphericalangle$ cef-3-em-4-carboxilato de potasio (4,2 g, 9,1 mmoles)  
20 en N,N-dimetilformamida (50 ml) a unos 22°C durante 35 mi-  
nutos. La muestra de reacción se trató después de modo si-  
milar al descrito en el Ejemplo 1, y el producto (2,15 g)  
se precipitó a partir de éter diisopropílico). El espectro  
de nmr (DMSO-d6) indicó que el producto era una mezcla de  
alrededor de 1:1 de los dos compuestos buscados.

25 (b) 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sphericalangle$ (Z)-2-  
-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\sphericalangle$ cef-3-em-4-carboxilato  
de (R y S)-1-isovaleriloxietilo.

Una disolución de la mezcla de ésteres producida  
en el Ejemplo 4(a) (2,0 g) en diclorometano (50 ml) se tra-  
tó con ácido m-cloroperbenzoico (1,0 g, 5,7 mmoles) duran-  
te 40 minutos a unos 22°C.

30 El disolvente se evaporó en vacío y el residuo  
se trituró con éter, para dar el compuesto buscado (1,8 g)

1 en forma de un sólido, de p. de f. ( $M_{150}^2$ ) 167,5°C;  $[\alpha]_D^{25} + 52^\circ$  (c 0,5, DMSO). Encontrado: C 47,1; H 4,7; N 10,05; S 5,8.  $C_{23}H_{28}N_4O_{11}S$  (568,5) requiere C 48,6; H 4,95; N 9,85; S 5,65%.

5 (c) (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-isovaleriloxietilo.

Se añadieron sucesivamente yoduro de potasio (1,95 g, 11,7 mmoles) y cloruro de acetilo (460 mg, 5,9 mmoles) a una disolución de 1-óxido de (1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-isovaleriloxietilo (1,67 g, 2,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml).

15 La disolución se agitó a unos 22°C durante 35 minutos, y después se añadió gota a gota a una disolución acuosa de metabisulfito de sodio. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y se secó en vacío sobre pentóxido de fósforo, dando el compuesto buscado (1,19 g, 2,1 mmoles) en forma de un sólido, de p. de f. ( $M_{70}^2$ ) 92°C;  $[\alpha]_D^{25} + 24^\circ$  (c 0,9, DMSO);  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 276 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  360,  $\epsilon$  19.890). Encontrado: C 48,1; H 4,95; N 10,35; S 6,0.  $C_{23}H_{23}N_4O_{10}S$  (552,5) requiere C 49,9; H 5,1; N 10,1; S 5,8%.

25 Los datos de infrarrojos y rnm se muestran en la Tabla 1 más adelante.

#### Ejemplo 5

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxibutilo.

30

1 Se añadió (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (Z) \text{-} 2 \text{-}$   
2  $\text{-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido}$   $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$  cef-3-em-4-carboxila-  
3 to de potasio (1,850 g, 4,0 mmoles) a una disolución de  
4 acetato de 1-bromobutilo (780 mg, 4 mmoles) en N,N-dimetil  
5 formamida purificada (10 ml), lo que causó la formación de  
6 una disolución parda y el desprendimiento de calor. Al ca-  
7 bo de unos 10 minutos se empezó a separar un sólido, y al  
8 cabo de 20 minutos la mezcla de reacción se trató vertién-  
9 dola en ácido clorhídrico 2N (120 ml) dando un sólido de  
10 color amarillo pálido, que se disolvió por adición de ace-  
11 tato de etilo (120 ml).

12 La capa orgánica se separó y se lavó con bicar-  
13 bonato de sodio acuoso saturado (120 ml) y salmuera (60  
14 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta  
15 formar una espuma de cloro amarillo pálido (1,378 g). La  
16 trituración de esta espuma con éter diisopropílico (30 ml)  
17 dió un sólido pálido que se separó por filtración y se la-  
18 vó con más éter diisopropílico, y se secó en vacío, para  
19 dar el compuesto buscado (1,261 g) en forma de un polvo  
20 crema, p. de f. 59 a 68°C;  $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \alpha \left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] \beta \frac{21}{D} + 54,5^\circ$  (c 1,0, DMSO);  
 $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 277 nm ( $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  333,  $\epsilon$  17.930). Encontrado:  
C 50,1; H 5,5; N 9,4; S 5,1.  $C_{22}H_{26}N_4O_{10}S$  (538,5) requiere  
C 49,05; H 4,85; N 10,4; S 5,95%. Los datos de nmr e infra-  
21 rrojos se muestran en la Tabla 1 más adelante.

22 Ejemplo 6

23 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (Z) \text{-} 2 \text{-}$   
24  $\text{-(fur-2-il)-2-metoxi-}$   
25  $\text{iminoacetamido}$   $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$  cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxi-  
26 propilo.

27 Una disolución de (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-  
28  $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] (Z) \text{-} 2 \text{-}$   $\text{-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido}$   $\left[ \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$  cef-3-em-4-carbo-

1 xilato de potasio (3,7 g, 8 mmoles) en N,N-dimetilformami-  
 da (50 ml) se agitó a unos 22°C durante 45 minutos con ace-  
 tato de 1-bromopropilo (1,45 g, 8 mmoles). El tratamiento  
 5 fué similar al descrito en el Ejemplo 5, excepto en que  
 el producto crudo se purificó por precipitación a partir  
 de disolución en acetato de etilo, usando éter diisopropí-  
 lico para dar, por secado en vacío, el compuesto buscado  
 (920 mg), p. de f. ( $M_{51}^2$ ) 81°C;  $[\alpha]_D^{25} + 69^\circ$  (c 0,87 DMSO)  
 $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  349,  $\epsilon$  18.305). Encontrado:  
 10 C 48,15; H 4,8; N 10,45; S 5,9.  $C_{21}H_{24}N_4O_{10}S$  (524,5) re-  
 quiere: C 48,1; H 4,6; N 10,7; S 6,1%).

Los datos de rmn e infrarrojo se muestran en la  
 Tabla 1 más adelante.

#### Ejemplo 7

15 (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\alpha$ -2-(fur-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de (R y S)-1-acetoxi-  
heptilo

Se añadió carbonato de potasio (0,21 g) a una  
 disolución de ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\alpha$ -2-  
 20 -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\gamma$ cef-3-em-4-carboxílico  
 (1,27 g) en N,N-dimetilformamida (7 ml), con agitación, a  
 23°C. La mayor parte del carbonato de potasio se disolvió  
 en 10 minutos, dando una disolución oscura. Se añadió ace-  
 tato de 1-bromoheptilo (0,72 g) en forma de una disolución  
 25 en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). La precipitación comenzó  
 al cabo de 15 minutos, y al cabo de 18 minutos la mezcla  
 de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2N (75 ml), dan-  
 do una goma de color pardo. Esta se disolvió por adición  
 de acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se separó,  
 30 se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (75 ml) y

1 con disolución saturada de bicarbonato de sodio (75 ml), y  
se secó ( $MgSO_4$ ) y evaporó en vacío, dando un vidrio pardo  
(1,01 g). La trituración de este material con éter de pe-  
tróleo (p. de eb. 40 a 60°C, 3x15 ml) dió un sólido de co-  
5 lor amarillo pálido, que se filtró, se lavó con éter de pe-  
tróleo (40-60) y se secó en vacío, dando el compuesto bus-  
cado, en forma de un polvo de color amarillo pálido (0,75  
g), p. de f. 68 a 71°C (con descomp.);  $[\alpha]_D^{22} + 46^\circ$  (c  
1,00, DMSO);  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 276,5 nm ( $\epsilon$  18.154).

10 Los datos de rnm e infrarrojo se muestran en la  
tabla 1 más adelante.

#### Ejemplo 8

(6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7- $\beta$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxi-  
iminoacetamido  $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo

#### 15 (Isómero A)

Una disolución de (6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7-  
- $\beta$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-(metoxiiminoacetamido)  $\gamma$ cef-3-em-4-  
-carboxilato de (R y S)-1-acetoxietilo (alrededor de 1:1,  
1 g aproximadamente) en metanol (3 ml) se enfrió a 0°C y  
20 se dejó durante la noche, dando un depósito cristalino de  
Isómero A (300 mg), que se comprobó, por espectroscopía de  
rnm (DMSO-d6) que contenía esencialmente un isómero.

Las aguas madres se evaporaron hasta sequedad en  
vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo, y se  
25 precipitó a partir de éter de petróleo (40-60°C). El espec-  
tro de rnm (DMSO-d6) indicaba que el precipitado constaba  
de una mezcla de alrededor de 65:35 de diastereoisómeros B  
y A respectivamente.

#### Ejemplo 9

30 Separación de los diastereoisómeros de (6R,7R)-3-carbamilo-  
ximetil-7- $\beta$ -(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\gamma$ cef-

1 -3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo (Isómero A e Isómero B).

5 Una disolución de (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-  
-7-[ (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoximinoacetamido ]cef-3-em-4-  
-carboxilato de 1-acetoxietilo (R y S) (alrededor de 1:1,  
5,0 g, 9,8 mmoles) en metanol (7,5 ml) a unos 25°C se sembró con una muestra de Isómero A (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 8). La disolución solidificó y se refrigeró a 0°C durante la noche. La filtración dió un sólido  
10 (1,7 g), que, por recristalización a partir de metanol (30 ml) dió Isómero A esencialmente puro (1,28 g) (Fracción 1).

15 Se obtuvo una segunda cosecha de cristales (110 mg Fracción 2). Por rmn (DMSO-d6) se comprobó que ésta contenía una proporción de alrededor de 1:1 de Isómero A a Isómero B.

20 Las aguas madres residuales se evaporaron en vacío hasta sequedad, y la goma residual se tomó en acetato de etilo y se refrigeró, con lo que la disolución solidificó, añadiéndose acetato de etilo hasta dar un volumen total de alrededor de 15 ml, y la mezcla se calentó a reflujo. Una pequeña porción de sólido no se disolvió, y se separó por filtración (Fracción 3, 190 mg). Por espectroscopía de  
25 Isómero B esencialmente.

30 El filtrado se refrigeró y solidificó lentamente. El sólido resultante se separó por filtración y se secó (Fracción 4, 410 mg). La fracción 4 constaba esencialmente de Isómero B (alrededor de 80% de pureza) como se comprobó por espectroscopía de rmn (DMSO-d6) y HPIC.

1 Las aguas madres de la separación de la Fracción  
4 se evaporaron hasta sequedad y el sólido resultante se  
trituró con acetato de etilo-éter. El sólido obtenido se  
filtró y se secó (Fracción 5, 640 mg). La Fracción 5 cons-  
5 taba de una mezcla de alrededor de 70:30 de Isómeros B y A,  
como se comprobó por rnm (DMSO-d<sub>6</sub>).

La Fracción 1 (Isómero A) y la Fracción 4 (Isóme-  
ro B) tenían las propiedades físicas siguientes:

10 Isómero A (Fracción 1): P. de f.  $[\alpha]_D^{25} + 179$  191°C;  $[\alpha]_D + 53^\circ$  (c 0,9, DMSO),  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} 414$ ,  $\epsilon 21.130$ ).  
Encontrado: C 46,95; H 4,4; N 10,9; S 6,5.  $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$   
(510,5) requiere: C 47,1; H 4,3; N 10,9; S 6,3%. La HPLC  
indicó una pureza en isómero de alrededor de 94%.

15 Isómero B (Fracción 4): p. de f.  $[\alpha]_D^{25} + 113$  129°C;  $[\alpha]_D + 11^\circ$  (c 1,2, DMSO);  $\lambda_{\text{máx}}$  (EtOH) 277 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} 422$ ,  $\epsilon$   
22.700. Encontrado: C 46,8; H 4,5; N 10,35; S 5,9.  
 $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ . 0,3 moles de EtOAc (539,9) requiere: C 47,45;  
H 4,6; N 10,4; S 5,9%. La HPLC indicaba una pureza en Isó-  
mero B de alrededor de 80%.

20 Los datos de rnm e infrarrojos de los dos isóme-  
ros se muestran en la Tabla 1 a continuación.



TABLA 1 (Cont.)

Ejem- plo Nº	Disolvente	τ (100MHz; J Hz)										Valores de asignación para R
		a <sub>1</sub> a <sub>2</sub> a <sub>3</sub>	b	c	d	e	f	g	h	R		
2	DMSO-d6	2,14(m) 3,2 a 3,4(m)	6,09	0,22 (d8)	4,10 (multiple- tes)	4,74 (d5)	6,24 6,47 (J18)	5,14 5,38 (J12)	3,36	$\begin{array}{c} \text{i} \quad \text{O} \\   \quad   \\ \text{-CHOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{i} \quad 2,95,304(\text{m}) \\ \text{j} \quad 8,49(\text{d6}) \\ \text{k} \quad 7,60(\text{q7}) \\ \text{l} \quad 8,94(\text{t7}) \end{array}$	
3	DMSO-d6	2,16(m) 3,2 a 3,4(m)	6,11	0,22 (d8)	4,12 4,15 (dd 8,5)	4,75 4,77 (d5)	6,40 (s)	5,16 5,39 (J12)	3,38	$\begin{array}{c} \text{i} \quad \text{O} \\   \quad   \\ \text{-CHOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{i} \quad 2,99,3,06(\text{q6}) \\ \text{j} \quad 8,53(\text{d6}) \\ \text{k} \quad 7,68(\text{t7}) \\ \text{l} \quad 8,3 \text{ a } 8,6(\text{m}) \\ \text{m} \quad 9,12(\text{t7}) \end{array}$	
4	DMSO-d6	2,15(m) 3,2 a 3,4(m)	6,10	0,21 (d8)	4,14 (multiple- tes)	4,74 4,75 (d5)	6,38 (s)	5,16 5,38 5,16 5,41 (J12)	3,38	$\begin{array}{c} \text{i} \quad \text{O} \\   \quad   \\ \text{-CHOCCH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{i} \quad 3,05(\text{m}) \\ \text{j} \quad 8,50(\text{d6}) \\ \text{k} \quad 7,75(\text{d6}) \\ \text{l} \quad 7,94(\text{m}) \\ \text{m} \quad 9,07(\text{d7}) \end{array}$	

TABLA I (Cont.)

Ejemplo N°	Disolvente	$\tau$ (100 MHz; JHz)										Valores de asignación para R
		1,2,3	b	c	d	e	f	g	h	R	$\tau$	
5	DMSO-d6	2,17(m) 3,2 a 3,4(m)	6,10	0,22 (d8)	4,12 4,15 (dd 8,5)	4,84 4,86 (d5)	6,26 6,49 (J18)	5,17& 5,37 5,17& 5,41 (J13)	3,40	0 i "j -CHOCCH <sub>3</sub> i CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> k 2 1 2 m 3	i 3,05 & 3,15(t6) j 7,94 k 8,20(m) l 8,3 a 8,8(m) m 9,09(t7)	
6	DMSO-d6	2,16(m) 3,2 a 3,4(m)	6,10	0,22 (d8)	4,12 4,14 (dd 8,5)	4,74 4,76 (d5)	6,28 6,49 (J18)	5,16& 5,38 5,16& 5,42 (J13)	3,38	0 i "j -CHOCCH <sub>3</sub> i CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> k 2 1	i 3,12, 3,21(t6) j 7,93 k 8,17(m) l 9,07(t7)	
7	DMSO-d6	2,14(s) 3,2 a 3,4(m)	6,06	0,20 (d8)	4,10 (m)	4,72 (d4)	6,36 (s) 5,36 (J12)	5,15 5,36 (J12)	oscureci- do por a <sub>2</sub> y a <sub>3</sub>	0 i -CHOCCH <sub>3</sub> i CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> j k	i 3,08(m) j 8,20(m) k 8,4 a 8,9(m) l 9,11 (s amplio) m 7,91(s)	

TABLA 1 (Cont.)

Ejemplo Nº	Disolvente	τ (100MHz; J Hz)										Valores de asignación para R
		a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	b	c	d	e	f	g	h	
9 Isómero A	DMSO-d <sub>6</sub>	2,16(d) 3,37 (dd 3,2) 3,30 (d 3)	6,10	0,21 (dδ)	4,12 (dd 8,5)	4,74 (d5)	6,40 ABq	5,16 5,39 (J12)	3,40	i " k -CHOCCH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub> j	i 3,08 (q5) j 8,51 (d5) k 7,94	
9 Isómero B	DMSO-d <sub>6</sub>	2,17(d2) 3,38 (dd 3,2) 3,29 (d 3)	6,09	0,22 (dδ)	4,15 (dd 8,5)	4,76 (d5)	6,39 ABq	5,15 5,40 (J12)	3,40	i " k -CHOC-CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub> j	i 2,99 (q5) j 8,50 (d5) k 7,94	

TABLA 1 (Cont.)

Ejemplo Nº	Disolvente	$\nu_{\max}$ (cm <sup>-1</sup> )					
		NH <sub>2</sub> + NH	$\beta$ -lactama	CONH	CO <sub>2</sub> R	OC(=O)NH <sub>2</sub>	
1	CHBr <sub>3</sub>	3540 3400	1780	1686 1520	1750 1730	1730 1584	
2	CHBr <sub>3</sub>	3514 3380	1786	1686 1520	1750 1730	1730 1582	
3	Nujol	3470 3370 3300	1790	1680 1534	1750 1730	1720 1592	
4	CHBr <sub>3</sub>	3500 3380	1790	1688 1522	1734 (fuerte)	1730 1588	
5	CHBr <sub>3</sub>	3510 3380	1790	1688 1522	1758 1734	1730 1588	
6	CHBr <sub>3</sub>	3520 3390	1788	1690 1520	1756 1732	1730 1584	

TABLA 1 (Cont.)

Ejemplo Nº	Disolvente	$\nu_{\text{max}}$ (cm <sup>-1</sup> )				
		NH <sub>2</sub> + NH	$\beta$ -lactama	CONH	CO <sub>2</sub> R	OC(=O)NH <sub>2</sub>
7	CHBr <sub>3</sub>	3502 3370	1782	1690 1518	1750 1730	1730
Isómero A 9	Nujol	3504 3440 a 3100	1780	1661 1521	1750	1710
Isómero B 9	Nujol	3420 3310 3290 3220	1778	1661 1528	1712	1710

1 Ejemplo ATableta

## Composición:

5	(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\gamma$ -(Z)-2-(fur-2-il)- -2-metoxiiminoacetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo(micronizado)	326,0 mg
	Glicolato de almidón y sodio (Primojel)	8,0 mg
	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	64,0 mg
	Estearato de magnesio	2,0 mg
10		Peso total 400,0 mg

Método de preparación

El estearato de magnesio se mezcla con el ingrediente activo, y se preparan masas para tabletas por compresión directa. Las masas se desmenuzan a través de tamices de malla de 1.680 micras, 1.190 micras y 841 micras consecutivamente, y los gránulos se mezclan con el glicolato de sodio y almidón y la celulosa microcristalina. La mezcla se prensa en troqueles cóncavos hasta un peso de tableta de 400 mg. Las tabletas pueden recubrirse con una película por el método de disolvente acuoso u orgánico, usando derivados de celulosa con plastificantes y materias colorantes. Como alternativa a la etapa de formación de masas preliminar, el ingrediente activo puede apelmazarse por densificación con un cilindro.

25 Ejemplo BPolvo para suspensión oral (en sello)Composición (por sello)

30	(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\gamma$ -(Z)-2-(fur-2-il)- -2-metoxiiminoacetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo (molido)	326,0 mg
----	---	----------

1.	Lecitina	.25 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio (baja viscosidad)	90 mg
	Aroma de naranja secado por pulverización	150 mg
5	Azúcar común	2,2 g

#### Método de preparación

La lecitina se disolvió en cloroformo y se trituró con el ingrediente activo (molido previamente usando un molino de energía flúida). Se dejó evaporar el cloroformo y el sólido resultante se transformó en polvo. Después se mezcló íntimamente con la carboximetilcelulosa de sodio y el aroma. Esta mezcla se mezcló después con el azúcar común, añadiendo esta última en dos etapas. Se pretendió que entrase el peso correcto en un sello de hojas estratificadas adecuado, y se cerró herméticamente con calor. El polvo se usaría por reconstitución con unos 15 ml. de agua un poco antes de su administración.

#### REIVINDICACIONES

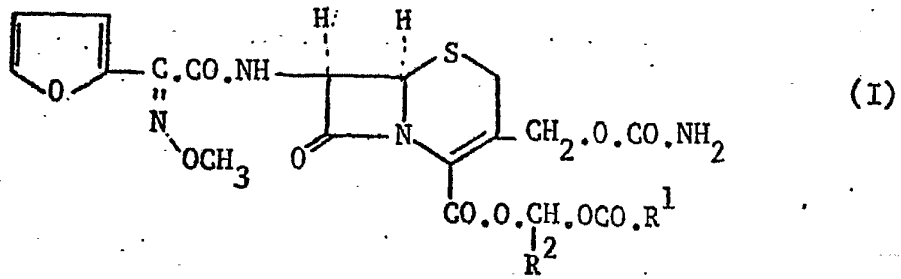
20

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:

25

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de cefalosporina de la fórmula general

30

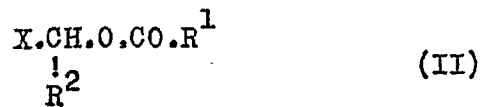


10

(en la que  $R^1$  es un grupo alcoholo primario o secundario que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y  $R^2$  es un grupo alcoholo primario o secundario que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, siempre que al menos uno de los grupos  $R^1$  y  $R^2$  sea metilo), caracterizado por, o bien

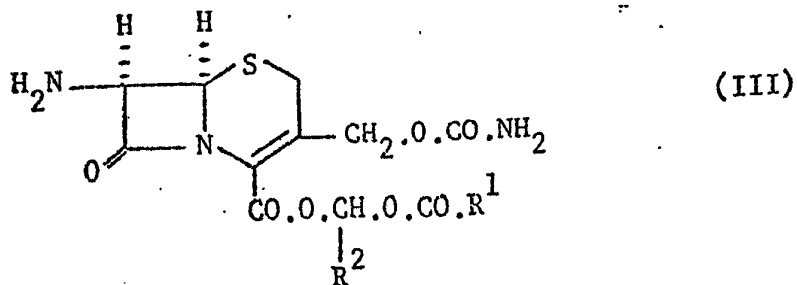
15

(A) hacer reaccionar ácido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\left[ \text{(Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido} \right]$ cef-3-em-4-carboxílico (es decir cefuroxima) o una sal del mismo con un éster halogenado de fórmula



20

(donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido antes y X es un halógeno), o (B) acilar un compuesto de fórmula



- 1 (donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido antes), o una sal de adición de ácido o un derivado de N-sililo del mismo, con ácido (Z)-2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacético o un derivado reactivo del mismo.
- 5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar cefuroxima o una sal de la misma con un éster halogenado de fórmula (II) en el que X es cloro, bromo ó yodo.
- 10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar una sal de metal alcalino o de onio de cefuroxima con dicho éster halogenado de fórmula (II).
- 15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por hacer reaccionar cefuroxima con dicho éster halogenado de fórmula (II) en presencia de una base.
- 20 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  es un grupo metilo y  $R^2$  es un grupo alcoholilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono.
- 25 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^2$  es un grupo metilo, y  $R^1$  es un grupo alcoholilo primario o secundario que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.
- 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  es un grupo metilo y  $R^2$  es un grupo hexilo.
- 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por preparar un compuesto de fórmula (I) en el que  $R^1$  es un grupo metilo y  $R^2$  es un grupo metilo.

1                   9ª.- Un procedimiento para la preparación de derivados de cefalosporina.

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

5                   Esta Memoria consta de treinta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

25.FEB.1977

Alberto de Elizaburu  
Por Poderes

