

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



Concedido el Registro de acuerdo con los artículos 14 y 15 de la Ley de Patentes de invención y de acuerdo con el contenido de la memoria adjunta.

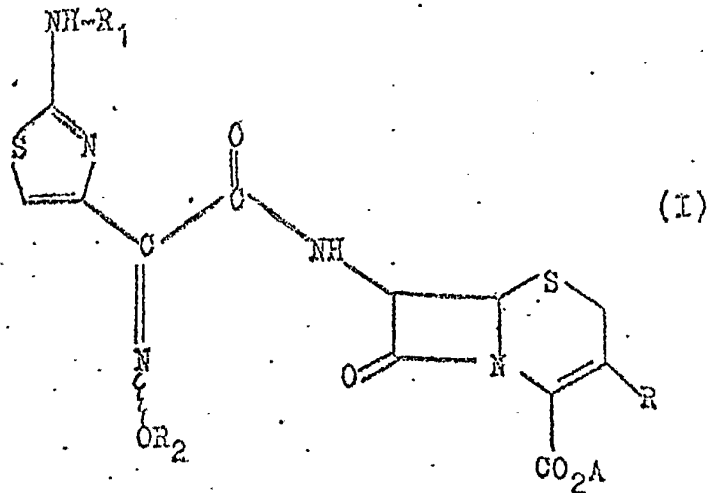
20 JUL. 1978  
**PATENTE DE INVENCION**

NUMERO	457115
FECHA DE PRESENTACION	23-3-77

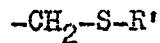
P.- 65.508  
1732 E

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
76-08690	25-3-76	Francia
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS ALCOHILOXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 7-AMINO-TIAZOLIL-ACETAMIDO-CEFALOSPORANICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
ROUSSEL-UCLAF		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35 Boulevard des Invalides, 75323 Paris, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
René Heymes y André Lutz		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

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



en la que R representa o bien un radical:



en el cual R' representa bien un grupo acilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, bien un radical 2-metil-1,3,4-tiazolilo, bien un radical 1-metil-tetrazolilo o bien R representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, R<sub>2</sub> representa un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalino-térrec, de magnesio, de una base orgánica aminada o A representa un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, entendiéndose que A no puede representar grupo fácilmente eliminable por

1 hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, cuando  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, el trazo ondulado significa que el grupo  $OR_2$  puede encontrarse en una u otra de las dos posiciones posibles sin o anti.

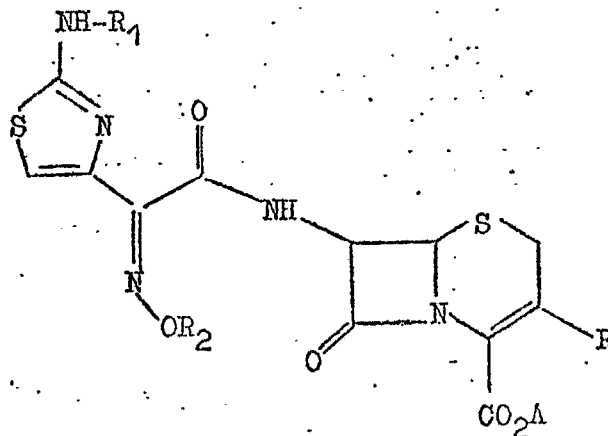
5 Como grupo acilo que puede estar representado por  $R'$ , se pueden citar los grupos acetilo, propionilo, N-butirilo o isobutirilo. Entre los radicales alcohol o cicloalcohol representados por  $R$ , se pueden citar los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-  
10 pentilo.

Como grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis que puede representar  $R_1$ , se pueden citar los grupos terc-butoxi-carbonilo, tritilo, bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formilo,  
15 tricloroetoxicarbonilo o 2-tetrahidropiranilo.

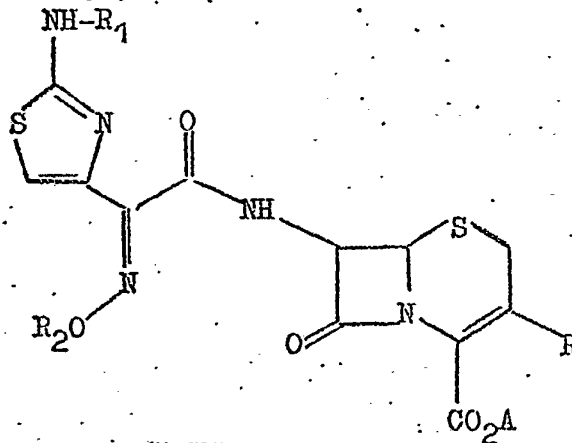
Entre los valores de  $R_2$ , se pueden citar los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, vinilo, propenilo, butenilo, etinilo  
20 o propargilo.

Entre los valores de  $A$ , se pueden citar principalmente un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio; entre las bases orgánicas que pueden estar representadas por  $A$ , se pueden citar la trimetilamina, trietilamina, metilamina, propilamina, N,N-dimetil-etanol-amina o  
25 la tris(hidroximetil)-amino-metano, arginina o lisina; entre los radicales fácilmente eliminables por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, se pueden citar los radicales benzhidrilo, terc-butilo, bencilo, parametoxibencilo y tri-  
30 cloroetilo.

1 Los compuestos, obtenidos por el procedimiento según el invento, definidos como que tienen la forma isómera sin pueden estar representados por la fórmula general siguiente:



15 Los compuestos, obtenidos por el procedimiento según el invento, definidos como que tienen la forma isómera anti pueden estar representados por la fórmula general:



El invento tiene particularmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula general I en la que el grupo OR<sub>2</sub> está en la posición sin.

El invento tiene principalmente por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula I:

30

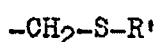
1 en la que A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente  
de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base or-  
gánica aminada.

5 El invento tiene más particularmente por objeto  
un procedimiento de preparación:

- de productos de fórmula I, en la que el grupo  
fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidroge-  
nolisis que puede representar A se elige en el grupo cons-  
tituido por los radicales benzhidrilo, terc-butilo, benci-  
10 lo, parametoxi-bencilo y tricloro-etilo;

- de productos de fórmula I, en la que el grupo  
fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidroge-  
nolisis que puede representar  $R_1$  se elige en el grupo cons-  
tituido por los grupos terc-butoxi-carbonilo, tritilo, di-  
15 bencilo, tricloroetilo y carbobenciloxi;

- de los productos de fórmula I, en la que R re-  
presenta un radical:



20 en el que  $R'$  representa bien un grupo acilo que tiene de  
2 a 4 átomos de carbono, bien un radical 2-metil-1,3,4-tia-  
diazolilo, bien un radical 1-metil-tetrazolilo;

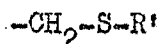
- de productos de fórmula I, en la que R represen-  
ta un radical alcoholilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbo-  
no o un radical cicloalcoholilo que tiene de 3 a 5 átomos  
25 de carbono;

- de productos de fórmula I, en la que  $R_1$  repre-  
senta un átomo de hidrógeno o un grupo tritilo,  $R_2$  repre-  
senta un radical metilo, R representa un radical:



1 en el que R' representa un radical acetilo, un radical  
2-metil-1,3,4-tiadiazolilo o un radical 1-metil-tetrazolilo  
y A representa un átomo de hidrógeno;

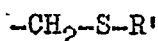
5 - de productos de fórmula I, en la que R<sub>1</sub> repre-  
senta un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> representa un radical me-  
tilo, R representa un radical:



10 en el que R' representa un radical acetilo, un radical  
2-metil-1,3,4-tiadiazolilo o un radical 1-metil-tetrazoli-  
lo y A representa un átomo de hidrógeno, o un equivalente  
de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base or-  
gánica aminada;

15 - de productos de fórmula I, en la que R<sub>1</sub> repre-  
senta un átomo de hidrógeno o un grupo tritilo, R<sub>2</sub> repre-  
senta un radical metilo, R representa un radical metilo  
o isopropilo y A representa un átomo de hidrógeno;

- de productos de fórmula I en la que R<sub>1</sub> represen-  
ta un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> representa un radical metilo,  
R representa un radical:



20 en el que R' representa un radical acilo que tiene de 2 a  
4 átomos de carbono y A representa un átomo de hidrógeno  
o un equivalente de metal alcalino.

25 Entre los productos de fórmula general I, se pue-  
den citar principalmente los productos descritos a conti-  
nuación en los ejemplos y particularmente el ácido 7-//2-(2-  
amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-/(1-metil-  
tetrazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico.

30 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imi-  
no-acetil/amino/3-/(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tio-metil/

1 cef-3- $\alpha$ m-4-carboxílico.

El ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico.

5 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

10 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tio-metil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

15 El ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

20 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

25 El ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico tal como el obtenido según el procedimiento descrito en el ejemplo 6.

La sal de sodio del ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

30 La sal de sodio del ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/3-(1-metil-tetrazol-5-il)

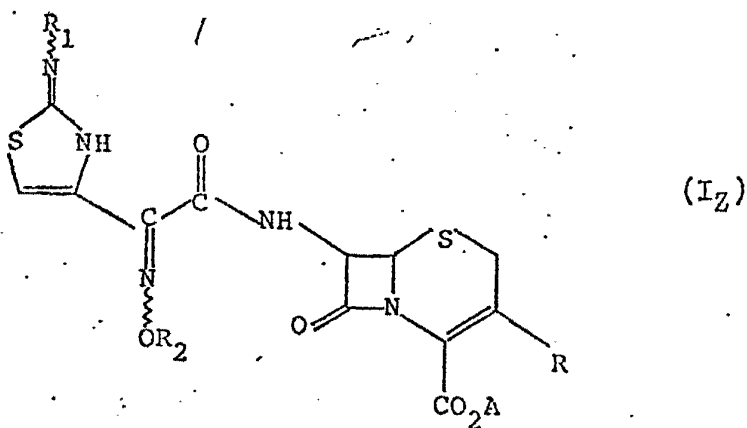
1 tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

La sal de sodio del ácido 3-acetil-tiometil-7-  
//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-  
em-4-carboxílico, isómero sin.

5 La sal de sodio cristalizada del ácido 3-acetil-  
tiometil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/  
amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

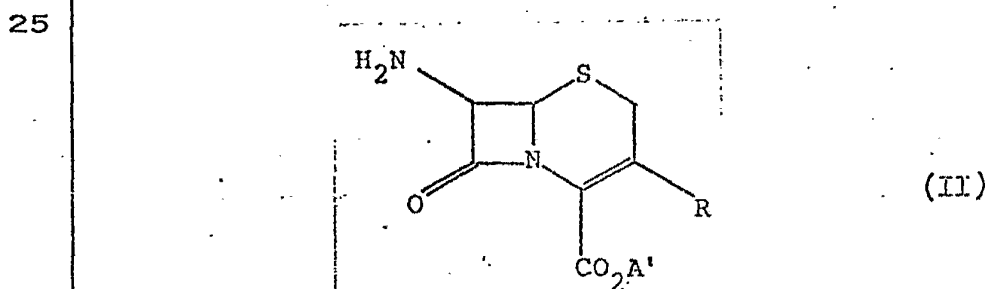
Se entiende que los productos de fórmula I antes  
citados pueden existir:

- 10 - bien en la forma indicada por dicha fórmula I;  
- bien en la forma de productos de fórmula I<sub>Z</sub>:

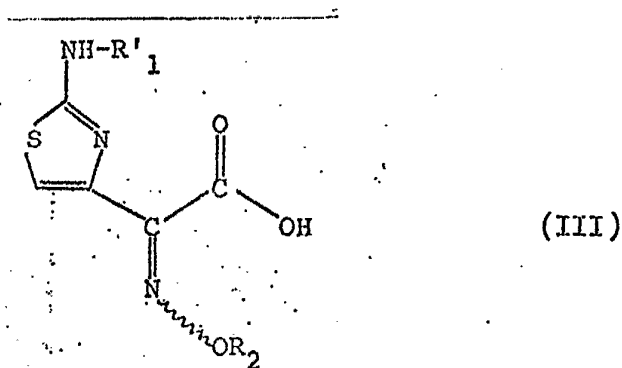


20 en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y A tienen el significado antes citado.

El procedimiento de preparación de los productos  
de fórmula I, objeto del invento, se caracteriza porque se  
trata un producto de fórmula II:

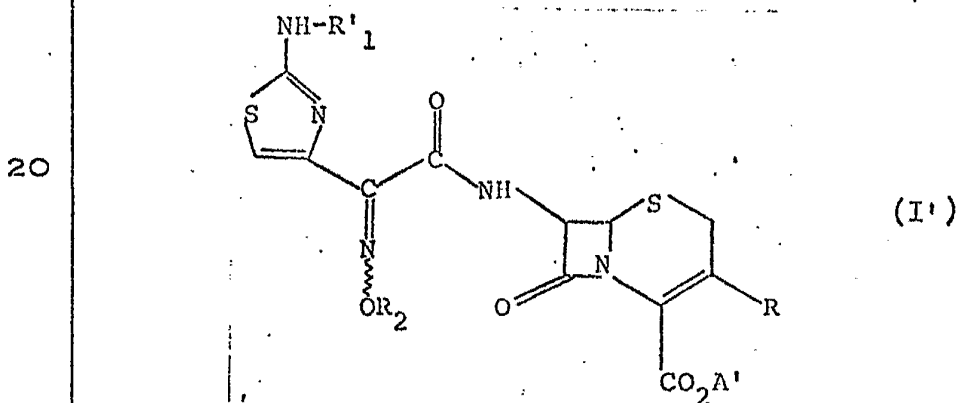


en la que R tiene el significado dado inicialmente y A' representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, por un ácido de fórmula III:



o por un derivado funcional de este ácido, fórmula III, en la que R'<sub>1</sub> representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y R<sub>2</sub> tiene el significado dado inicialmente, para obtener un producto de fórmula

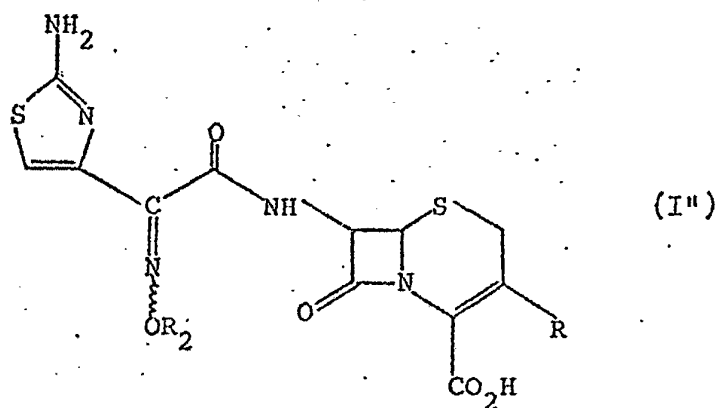
I'



25 que corresponde a un producto de fórmula I en la que R<sub>1</sub> representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, producto de fórmula I' que se trata

30

eventualmente por un agente de hidrólisis ácida, por un agente de hidrogenólisis o por dos agentes antes citados según los valores de  $R'_1$  y de  $A'$ , para obtener un producto de fórmula  $I''$ :



15 que corresponde a un producto de fórmula I, en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, A representa un átomo de hidrógeno y R y  $R_2$  tienen el significado indicado inicialmente, productos de fórmula  $I''$ , y de fórmula I' en la que

20 A' representa un átomo de hidrógeno que se salifica eventualmente según los métodos usuales, para obtener los productos de fórmula I, en la que A representa un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada.

25 En un modo preferido de ejecución del procedimiento, se trata el producto de fórmula II por un derivado funcional del ácido de fórmula III, tal como anhídrido o cloruro de ácido, pudiendo formarse el anhídrido in situ por acción de cloroformiato de isobutilo o de dicitclohexilcarbodiimida sobre el ácido. Igualmente se pueden utilizar otros halogenuros o incluso otros anhídridos formados in situ

30

1 por acción de otros cloroformatos de alcohol, de un dial-  
cohilcarbodiimida o de otra dicitcloalcohol-carbodiimida.  
Igualmente se pueden utilizar otros derivados de ácidos,  
tales como la azida de ácido, la amida de ácido o un éster  
5 de ácido activado formado, por ejemplo, con la hidroxisuc-  
cinimida, el para-nitrofenol o el 2-4-di-nitrofenol. En el  
caso en el que la reacción del producto de fórmula II se  
efectúe con un halogenuro del ácido de fórmula general III  
o con un anhídrido formado con un cloroformato de isobutilo,  
10 se procede, preferiblemente, en presencia de un agente bá-  
sico.

Como agente básico, se puede elegir por ejemplo,  
un carbonato de metal alcalino o una base orgánica tercia-  
ria, tal como la N-metil-morfolina, piridina o una trial-  
15 cohilamina, tal como la trietilamina.

La transformación eventual de los productos de  
fórmula I' en productos de fórmula I'' tiene por objeto reem-  
plazar el sustituyente R'<sub>1</sub> por un átomo de hidrógeno, y  
cuando A' es diferente de un átomo de hidrógeno, reemplazar  
20 A' por un átomo de hidrógeno.

Para esto, se trata el producto de fórmula I'  
con un agente de hidrólisis ácida cuando R'<sub>1</sub> representa un  
grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida y cuando  
A' representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente  
25 eliminable por hidrólisis ácida.

Se trata el producto de fórmula I' con un agente  
de hidrogenolisis cuando R'<sub>1</sub> representa un grupo fácilmente  
eliminable por hidrogenolisis y cuando A' representa un  
átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hi-  
30 drogenolisis.

1 Se trata el producto de fórmula I' con un agente  
de hidrólisis ácida o con un agente de hidrogenolisis,  
cuando uno de los sustituyentes R'<sub>1</sub> o A' representan un  
grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida y el otro  
5 sustituyente representa un grupo fácilmente eliminable por  
hidrogenolisis.

Como agente de hidrólisis ácida a la que se some-  
ten eventualmente los productos de fórmula I' se puede ci-  
tar el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético o el ácido  
10 acético. Estos ácidos pueden emplearse anhidros o en solu-  
ción acuosa. Igualmente se puede utilizar el sistema zinc-  
ácido acético.

Preferiblemente se utiliza un agente de hidrólisis  
ácida, tal como el ácido trifluoroacético anhidro o los  
15 ácidos fórmico o acético acuosos, para eliminar los grupos  
terc-butoxi-carbonilo o tritilo que pueden representar el  
radical R'<sub>1</sub> o los grupos benzhidrilo, terc-butilo o parame-  
toxi-bencilo que puede representar A'.

Preferiblemente se utiliza el sistema zinc-ácido  
20 acético, para eliminar el grupo tricloroetilo que pueden  
representar R'<sub>1</sub> y A'.

Preferiblemente se utiliza un agente de hidroge-  
nolisis, tal como hidrógeno en presencia de un catalizador,  
para eliminar los grupos dibencilo y carbobenciloxi que pue-  
25 de representar R'<sub>1</sub> y bencilo que puede representar R'<sub>1</sub> y  
A'.

Los productos de fórmula I' o I'' pueden salifi-  
carse según los métodos usuales. La salificación puede ob-  
tenerse, por ejemplo, por acción sobre estos ácidos de una  
30 base mineral, tal como por ejemplo, hidróxido de sodio o de

1 potasio o el bicarbonato de sodio, o una sal de un ácido carboxílico alifático sustituido o no sustituido, tal como el ácido dietilacético, ácido etilhexanoico, o más especialmente, el ácido acético.

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

La salificación puede obtenerse igualmente por acción de una base orgánica como la trietilamina o la dietilamina.

10 Para la preparación de las sales, los solvatos de los ácidos libres pueden utilizarse igualmente como productos de partida en lugar de los ácidos libres.

Esta salificación se realiza preferiblemente en un disolvente o en una mezcla de disolventes, tales como 15 agua, éter etílico, metanol, etanol o acetona.

Las sales se obtienen en forma amorfa o cristalizada según las condiciones de reacción empleadas.

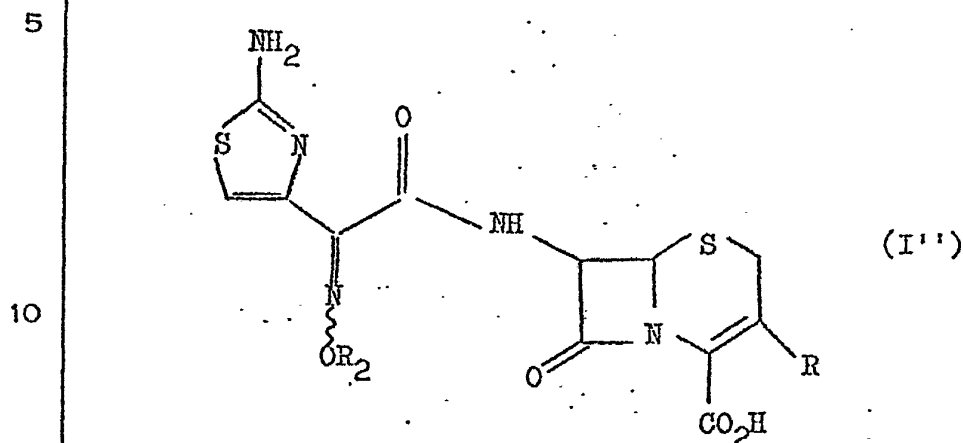
Las sales cristalizadas se preparan preferiblemente haciendo reaccionar los ácidos libres con una de las 20 sales de los ácidos carboxílicos alifáticos antes mencionados, preferiblemente con el acetato de sodio.

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 25 pequeñas cantidades de agua.

El invento tiene más especialmente por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula I en los cuales el grupo  $OR_2$  está en la posición sin caracterizado porque se utilizan, para la aplicación del procedimiento, productos de fórmula III en los que el grupo 30

1  $OR_2$  está en la posición sin.

El presente invento tiene igualmente por objeto una variante del procedimiento de preparación de los productos de fórmula I''':



15 y sus sales, fórmula I'' en la que R y  $R_2$  tienen el significado antes indicado, y que corresponde a un producto de fórmula I en la que  $R_1$  y A representan cada uno un átomo de hidrógeno y R y  $R_2$  tienen el significado indicado anteriormente, caracterizado porque o bien se trata con un ácido

20 una sal de un producto de fórmula I' en la que  $R'_1$  representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida para obtener un producto de fórmula I'' o bien se trata con un agente de hidrogenolisis una sal de un producto de fórmula I' en la que  $R'_1$  representa un grupo fácilmente eli-

25 minable por hidrogenolisis para obtener una sal de un producto de fórmula I''.

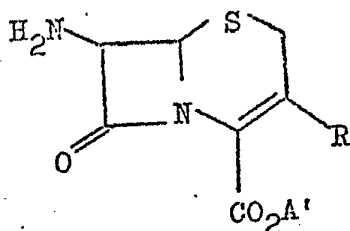
El ácido utilizado para hidrolizar las sales de los productos de fórmula I' en la que  $R'_1$  representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida es preferiblemente el ácido fórmico. Sin embargo, se puede utilizar

30

1 el ácido trifluoroacético o el ácido acético. Estos ácidos pueden emplearse anhidros o en solución acuosa.

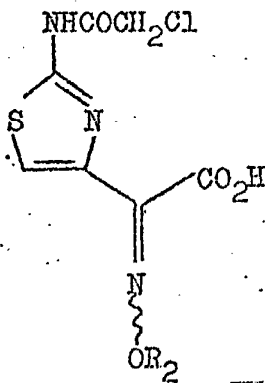
Como agente de hidrogenolisis, a la que se someten las sales de los productos de fórmula I' en la que  
 5 R'<sub>1</sub> representa un grupo fácilmente eliminable por hidrogenolisis, se puede citar la hidrogenación catalítica.

El presente invento tiene igualmente por objeto una variante del procedimiento de preparación de los productos de fórmula I'', caracterizado porque se trata un  
 10 producto de fórmula II:

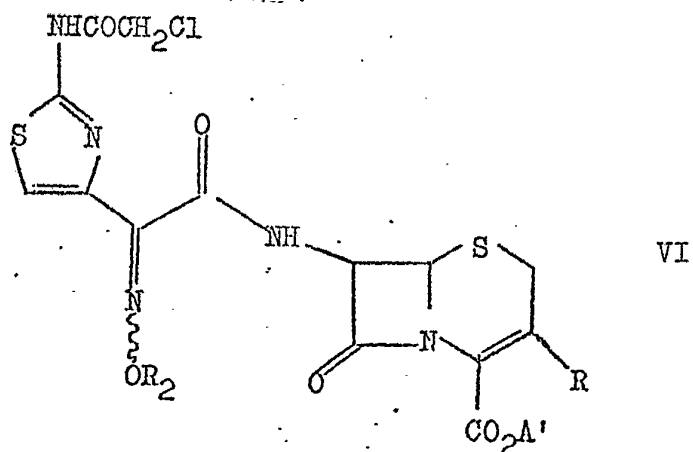


II

en la que R tiene el significado indicado anteriormente y A' tiene igualmente el significado indicado anteriormente  
 20 con un ácido de fórmula III<sub>A</sub>

III<sub>A</sub>

o un derivado funcional de este ácido, fórmula III<sub>A</sub> en la que R<sub>2</sub> tienen el significado indicado anteriormente para obtener un producto de fórmula VI:



15 producto que se trata por la tiourea y eventualmente, según el valor de A' por un agente de hidrólisis ácida o de hidrogenólisis para obtener un producto de fórmula I''.

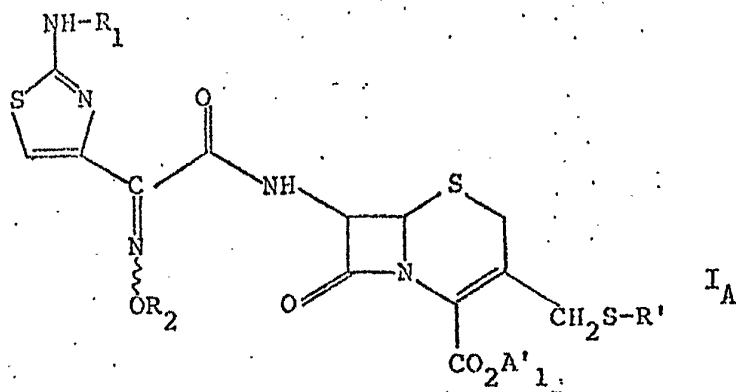
20 La reacción del ácido de fórmula II con el ácido de fórmula III<sub>A</sub> se efectúa en las mismas condiciones que las del ácido de fórmula II con el ácido de fórmula III.

25 La reacción de la tiourea con el producto de fórmula VI se realiza preferiblemente en medio neutro o ácido. Este tipo de reacción está descrito por MASAKI (JACS, 90 4508 (1968)).

El invento tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de los productos de fórmula I<sub>A</sub>:

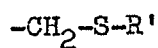
1

5



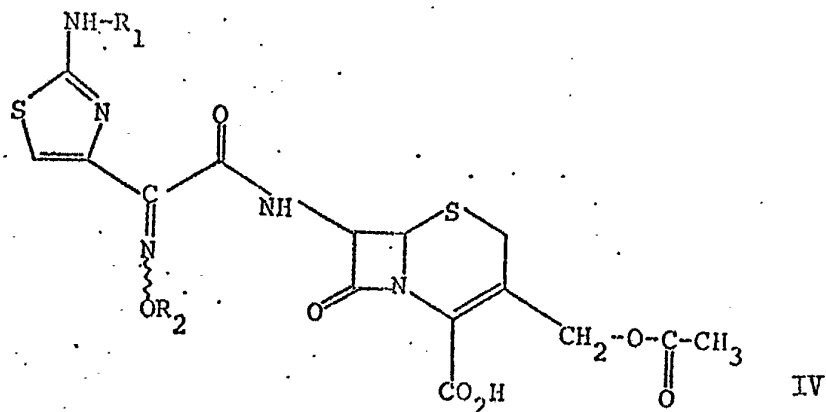
10 en la que A<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada que corresponde a los productos de fórmula general I, en la que R representa un radical:

15



en el que R' representa bien un grupo acilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, bien un radical 2-metil-1,3,4-tiazolilo, bien un radical 1-metil-tetrazolilo y en la que A tiene el significado de A<sub>1</sub>, caracterizado porque se trata un producto de fórmula IV:

25

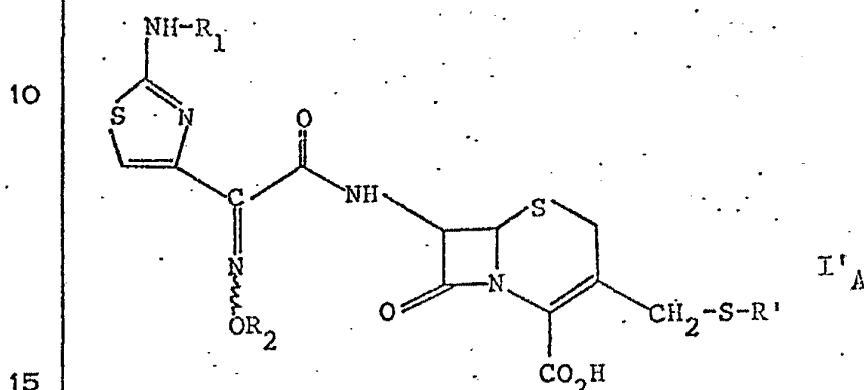


30

1 en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado indicado inicialmente con un producto de fórmula V:



5 en la que  $R'$  tiene el significado indicado antes, para obtener los productos de fórmula I'<sub>A</sub>:



20 que se salifica eventualmente, para obtener los productos de fórmula I<sub>A</sub>, en la que A<sub>1</sub> representa un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, magnesio o una base orgánica aminada.

25 La acción del producto de fórmula V sobre el producto de fórmula IV se realiza preferiblemente, en una mezcla agua-acetona, pero se puede utilizar igualmente otro disolvente acuoso, tal como una mezcla agua-dioxano agua-tetrahidrofurano o agua-alcohol etílico.

30 La reacción se lleve a cabo preferiblemente en presencia de un tampón manteniendo en el medio un pH ligeramente ácido, tal como una mezcla de fosfato ácido de sodio-bicarbonato de sodio, pero igualmente se puede trabajar sin tampón.

1 La salificación de los productos de fórmula  
I' <sub>A</sub> puede realizarse según los métodos usuales descritos  
anteriormente.

5 El invento tiene más especialmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula I' <sub>A</sub>, en las cuales el grupo OR<sub>2</sub> está en la posición sin, caracterizado porque se utiliza para la realización del procedimiento productos de fórmula IV en las cuales el grupo OR<sub>2</sub> está en la posición sin.

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

15 Estas propiedades hacen aptos a dichos productos farmacéuticamente aceptables para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de afecciones por gérmenes sensibles y principalmente en las estafilococias, tales como septicemias por estafilococos, estafilococias malignas en la cara o cutáneas, piodermatitis, llagas sépticas o supurantes, ántrax, flemones, arisipelas, estafilococias agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonías, supuraciones pulmonares.

20 Estos productos farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse igualmente como medicamentos en el tratamiento de colibacilosis e infecciones asociadas, en las  
25 infecciones por Proteus, por Klebsiella y por Salmonella

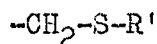
1 y en otras afecciones provocadas por bacterias gram(-).

Los productos de fórmula I farmacéuticamente  
aceptables pueden emplearse para la preparación de composi-  
ciones farmacéuticas, que contienen, en calidad de princi-  
5 pio activo, al menos uno de dichos productos y principal-  
mente uno de los que tienen la estructura sin.

Entre estas composiciones, hay que mencionar  
principalmente las que contienen, como principio activo,  
al menos uno de los productos farmacéuticamente aceptables  
10 de fórmula I en la que A represente un átomo de hidrógeno,  
un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, de mag-  
nesio o una base orgánica aminada.

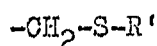
Hay que mencionar más particularmente las com-  
posiciones farmacéuticas que contienen, como principio ac-  
15 tivo, al menos uno de los productos farmacéuticamente acep-  
tables de fórmula I:

- en la cual R representa un radical:



20 en la cual R' representa o bien un grupo acilo que tiene  
de 2 a 4 átomos de carbono, o bien un radical 2-metil-  
1,3,4-tiadiazolil, o bien un radical 1-metil-tetrazolilo;  
- en la cual R representa un radical alcoholo que tiene de  
25 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalcoholo que  
tiene de 3 a 5 átomos de carbono,  
- en la cual R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un gru-  
po tritilo, R<sub>2</sub> representa un radical metilo, R representa  
un radical metilo o isopropilo y A representa un átomo  
30 de hidrógeno, y principalmente los productos farmacéutica-

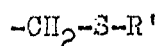
1 mente aceptables de fórmula I, en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  representa un radical metilo, R presente un radical:



en la cual  $R'$  representa un radical acetilo, un radical 2-metil-1,3,4-tiadiazolilo o un radical 1-metil-tetrazolilo y A representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio o de una base orgánica aminada.

10 Entre estos últimos, hay que citar más particularmente los productos en los cuales el grupo  $OR_2$  está en la posición sin.

15 Especialmente hay que mencionar las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula I en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_2$  representa un radical metilo, R representa un radical:



25 en la cual  $R'$  representa un radical acilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y A representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino y más particularmente entre aquellos los productos en los cuales el grupo  $R_2$  está en la posición sin.

30 Se pueden citar las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos siguientes:

1 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
mino-acetil/amino/3-(1-metil-tetrazol-5-il)-tio-metil/  
cef-3-em-4-carboxílico.

5 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/amino/3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tio-  
metil/-cef-3-em-4-carboxílico.

El ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-  
tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/-amino/-cef-3-em-4-carboxí-  
lico.

10 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/-amino/3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/amino/-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

15 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/amino/3-(1-metil-tetrazol-5-il)-tio-metil/  
cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/amino/3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tio-  
metil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

20 El ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-  
tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxíli-  
co, isómero sin.

25 El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/amino/3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico, isó-  
mero sin.

El ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
imino-acetil/amino/3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero  
sin;

30 El ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-  
tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/-amino/-cef-3-em-4-carbo-

1 xílico, tal como el obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.

5 La sal de sodio del ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/3-//(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico isómero sin.

La sal de sodio del ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/3-(1-metil-tetrazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

10 La sal de sodio del ácido 3-acetil-tiometil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

15 La sal de sodio cristalizada del ácido 3-acetil-tiometil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico isómero sin.

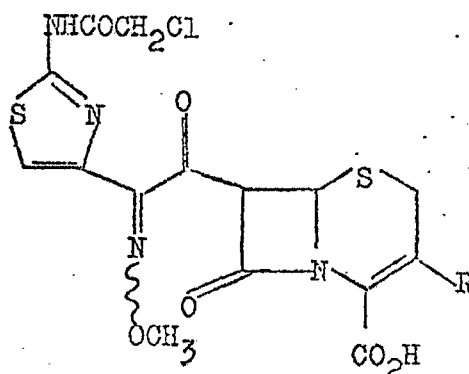
Estas composiciones pueden ser administradas por vía bucal, rectal, parenteral, intramuscular o por vía local en explicación tópica sobre la piel y las mucosas.

20 También pueden ser sólidos o líquidos y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente, utilizadas en medicina humana, como por ejemplo, los comprimidos, sencillos o grageificados, las cápsulas de gelatina, los gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; dichas composiciones se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos pueden  
25 incorporarse a los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como el talco, la goma arábiga, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la manteca de cacao, los vehículos acuosos o no,  
30 los cuerpos grasos de origen animal o vegetal, los deriva-

1 dos parafínicos, los glicoles, los diversos agentes humec-  
tantes, dispersantes o emulsificantes, los conservadores.

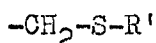
La dosis administrada es variable según la  
afección tratada, el individuo bajo administración, la vía  
5 de administración y el producto considerado. Puede estar,  
por ejemplo, comprendida entre 0,250 g y 4 g por día, por  
vía oral en el hombre con el producto descrito en el Ejem-  
plo 4, 6 o 10, o incluso comprendida entre 0,500 g y 1 g,  
tres veces por día, por vía intramuscular o intravenosa.

10 El invento permite igualmente obtener, en ca-  
lidad de productos industriales nuevos, los productos de  
fórmula:



en la cual R tiene la definición indicada anteriormente,  
útiles para la preparación de los productos de fórmula I''  
tal como la definida anteriormente.

25 Los productos de fórmula II, en las cuales  
R represente un radical

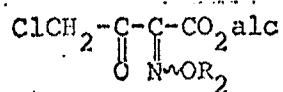


30 y que no son conocidos, pueden prepararse por reacción de

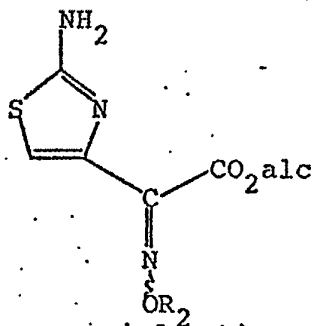
1 intercambio a partir del ácido 7-amino-cefalosporínico.

Un ejemplo de tal preparación se da más adelante en la parte experimental.

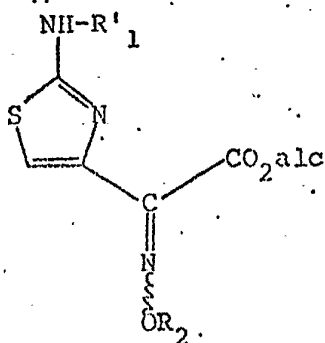
5 Los productos de fórmula III se preparan haciendo reaccionar la tiourea con un producto de la fórmula B:



10 en la cual  $R_2$  tiene el significado antes citado y alc representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, para obtener, después de un tratamiento por una base, un producto de la fórmula:



20 que se trate por un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, para obtener un producto de la fórmula:



30

1 en la cual  $R'_1$ ,  $R_2$  y alc tienen el significado indicado an-  
 teriormente, producto que se trata con una base, y después  
 por un ácido, para obtener los productos de fórmula II bus-  
 5 cados. Un ejemplo de tal preparación se da más adelante  
 en la parte experimental.

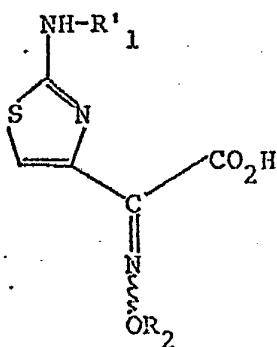
Se obtienen los productos de fórmula III que  
 tienen la configuración sin cuando la acción de la tiou-  
 rea sobre los productos de fórmula B se realiza, bien en  
 un disolvente acuoso tal como la acetona acuosa o el eta-  
 10 nol acuoso, bien a la temperatura ambiente, haciendo reac-  
 cionar una cantidad sensiblemente estequiométrica de tiou-  
 rea y durante un tiempo bastante corto del orden de 1 a 3  
 horas, bien cuando se cumplen todas las condiciones prece-  
 dentes.

15 La configuración sin de los productos (C) ob-  
 tenidos puede a continuación ser conservada para los pro-  
 ductos (D) y III.

Los productos de fórmula B se preparan por  
 acción de diazometano o halogenuros o sulfatos de alcoh-  
 20 los correspondientes sobre  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -oxiimino-acetil-  
 acetato de etilo descrito en J. of Medicinal Chemistry  
 1973, 16 (9), 978.

Los productos de fórmula IV se preparan por  
 acción de un ácido de fórmula:

25



(III)

30

1 en la cual R'<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación indicada ante-  
riormente sobre el ácido 7-amino-cefalosporánico, reacción  
seguida eventualmente de una hidrólisis ácida o de una hi-  
drogenolisis. Un ejemplo de tal preparación se da más ade-  
5 lante en la parte experimental.

Del mismo modo que anteriormente, los produc-  
tos de fórmula IV de configuración sin se obtienen por ac-  
ción del ácido 7-amino-cefalosporánico de los productos de  
fórmula III de configuración sin obtenidos de la forma des-  
10 crita precedentemente.

Los productos de fórmula III<sub>A</sub> se preparan ha-  
ciendo reaccionar un derivado funcional del grupo cloroa-  
ceto de preferencia el anhídrido cloroacético o un halo-  
genuro sobre el producto (C), reacción seguida por un tre-  
15 tamiento por una base y después por un ácido.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento  
aunque sin conferirle ningún carácter limitativo.

Ejemplo 1: Acido 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-meto-  
20 xi-imino-acetil/mino/3-/(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-  
tionetil/cef-3-em-4-carboxílico.

Se mezclen 2,5 gramos de la sal de sodio del  
ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acético  
con 40 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhí-  
25 drico 2N. Se decanta, lava con agua, seca y concentra.

El ácido bruto se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de tetra-  
hidrofurano seco. Se añaden 0,7 g de dicitclohexilcarbodi-  
mida, se agita 45 minutos a temperatura ambiente, se fil-  
tra con succión la dicitclohexilurea formada, se enfría a  
30 -5°C y se añade la solución de 0,895 g de ácido 7-amino-β-

1 / (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carbo-  
xílico en 10 cm<sup>3</sup> de agua y 0,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina (previa-  
mente enfriada a 0°C). Se deja volver a la temperatura am-  
biente durante una hora y media, se expulsa el tetrahidro-  
5 furano, se añaden 40 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se lava  
con ácido clorhídrico diluido y luego con agua, se seca y  
se concentra hasta sequedad.

El residuo se disuelve en 8 cm<sup>3</sup> de dioxano y  
se añaden gota a gota, 3 cm<sup>3</sup> de solución saturada de bicar-  
10 bonato de sodio, se agita durante 30 minutos, se filtra,  
se lava con éter, se recuperan 0,554 g de producto de par-  
tida en forma de sal de sodio, se expulsa el dioxano, se  
recoge con cloruro de metileno, se lava con ácido clorhí-  
drico N, y luego con agua, se seca y se concentra hasta  
15 sequedad. Se tritura en éter, se filtra con succión, se la-  
va y se obtienen 1,9 g del producto bruto.

Este producto se agita en 5 cm<sup>3</sup> de acetato de  
etilo, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de éter, se agita, se filtra con  
succión, se lava. Se obtienen 1,47 g de producto parcial-  
20 mente purificado que se disuelve en 2 cm<sup>3</sup> de cloruro de  
metileno y se precipita con 25 cm<sup>3</sup> de éter. Después de fil-  
trado con succión y lavado, se obtienen 1,4 g de producto  
esperado.

Así se obtiene el ácido 7-//2-(2-tritilamino-  
25 -4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/3-/(2-metil-1,3,4-  
tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico que tiene  
la configuración sin.

La sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-  
tiazolil)2-metoxi-imino-acético, isómero sin, utilizado co-  
30 mo producto de partida del ejemplo 1 anterior, se ha pre-

1 parado como sigue:

Etapa A :  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -metoxi-imino-acetil-acetato de etilo:

5 Se colocan 22,5 g de  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -oxiimino-acetil-acetato de etilo en 100 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.

Se coloca sobre un baño de hielo y se añade lentamente con agitación una solución reciente de diazometano (en 21,6 g/l) es decir 275 cm<sup>3</sup>. Se deja 5 minutos en contacto y se destruye el exceso de diazometano con un poco de alúmina. Se concentra y luego se purifica por elución sobre sílice en cloruro de metileno. Se obtienen 11,93 g del producto esperado.

Etapa B: 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetato de etilo

15 Se coloca 1 g de  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -metoxi-imino-acetil-acetato de etilo, 3 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto y 0,42 g de tiourea triturada. Se agita a la temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Se diluye con 60 cm<sup>3</sup> de éter, el clorhidrato obtenido se cristaliza, se agita, se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 685 mg de clorhidrato. Se disuelven en 4 cm<sup>3</sup> de agua a 50°C, se añade el acetato de potasio hasta pH 6, y cristaliza la amina liberada. Se enfría, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 270 mg del producto esperado. P. de F. = 151°C.

25 El producto obtenido tiene la configuración sin.

RMN (CDCl<sub>3</sub> 60MHz) p.p.m.: 4,0 (N-OCH<sub>3</sub>), 6,7 (protón del ciclo.tiazólico).

1 Etapa C: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetato de etilo

4,6 g del producto preparado según la etapa anterior se disuelven a 30°C en 92 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se enfría a -10°C, se añaden 2,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina, se enfría incluso hasta -35°C, se añaden en 15 minutos 6,1 g de cloruro de tritilo, se deja volver a la temperatura ambiente, todo en dos horas y media. Se lava con agua, y luego con ácido clorhídrico 0,5 N y con acetato de sodio en agua. Se seca, se concentra, se recoge con éter, se concentra de nuevo, se disuelve en metanol, se añade agua y éter, se deja cristalizar, se filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 6,15 g del producto esperado. p. de f. = 120°C.

15 El producto obtenido tiene la configuración sin.

Etapa D: Sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acético

20 7,01 g del éster obtenido en la Etapa B se disuelven en 35 cm<sup>3</sup> de dioxano. Se lleva a 110° en un baño de aceite y se añade en 5 minutos, 9 cm<sup>3</sup> de sosa 2N, se deja 30 minutos a reflujo con agitación. La sal de sodio cristaliza. Se enfría, se filtra con succión, se lava con dioxano, y luego con éter y se obtiene una primera cosecha de 5,767 g de sal. La solución madre se concentra y se obtiene una segunda cosecha de 1,017 g, es decir en total 25 6,784 g de la sal de sodio.

El producto obtenido tiene la configuración sin

30

1 Ejemplo 2: Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino  
 acetil/amino/3-/2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/  
 cef-3-em-4-carboxílico.

5 Los 1,4 g del producto obtenido en el Ejemplo  
 1 se llevan con agitación en 5 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso  
 al 50%, a 57°C durante 15 minutos. Se añaden 5 cm<sup>3</sup> de agua,  
 se enfría a la temperatura ambiente, se filtra con succión,  
 se añaden 5 cm<sup>3</sup> de etanol, se concentra hasta sequedad,  
 se tritura el residuo en 5 cm<sup>3</sup> de etanol, se filtra con  
 10 succión, se lava con etanol y con éter y se obtienen  
 0,687 mg del producto bruto.

El producto se disuelve en 7 cm<sup>3</sup> de agua y  
 0,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina, se filtra con succión, se enjuaga  
 y se acidifica con 0,2 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico al 50%. Se agi-  
 15 ta, se filtra con succión, se lava con alcohol y éter. Se  
 obtiene una primera cosecha de 0,275 g.

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>7</sub>S<sub>4</sub> (0,5 EtOH)

Calculado: C% 39,25 H% 3,66 N% 17,80 S% 23,28

Encontrado: 39,3 3,5 17,9 23,1

20 El producto obtenido tiene la configuración  
sin.

RMN (DMSO, 60 MHz) p.p.m.: 3,85 (N-OCH<sub>3</sub>) 6,76 (protón del  
 ciclo tiazólico).

25 Ejemplo 3: Acido 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
 imino-acetil/amino/3-/(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil/cef-  
 -3-em-4-carboxílico.

Se utilizan 2,33 g de la sal de sodio del áci-  
 do 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acético y,  
 trabajando como en el Ejemplo 1, se obtiene el ácido bruto  
 30 que se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se añaden

1 0,7 g de diclohexil-carbodiimida y se deja 50 minutos a  
temperatura ambiente con agitación y bajo un gas inerte.  
La diciclohexilurea formada se filtra con succión, se en-  
fría a  $-5^{\circ}\text{C}$  y añade de una vez la solución de 0,854 g de  
5 ácido 7-amino-3-/(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil/cef-3-  
-em-4-carboxílico en  $10\text{ cm}^3$  de cloruro de metileno y  $0,75$   
 $\text{cm}^3$  de trietilamina. Se deja volver a la temperatura am-  
biente, se añade  $1\text{ cm}^3$  de ácido acético, se filtra con suc-  
ción después de 10 minutos, se lava con agua adicionada de  
10 ácido clorhídrico, se seca, se concentra, se recoge con  
 $8\text{ cm}^3$  de dioxano, se añaden  $2,5\text{ cm}^3$  de solución saturada  
de bicarbonato de sodio. Se filtra con succión la sal de  
sodio del ácido tritilado inicial, se enjuaga con una mez-  
cla de éter-dioxano (1-1), y luego con éter. Se expulsa  
15 el dioxano, se recoge en cloruro de metileno, se lava con  
agua adicionada de ácido clorhídrico, se seca y se concen-  
tra. Se tritura en éter, se filtra con succión, se lava  
con éter y se obtienen 2,29 g del producto bruto. A conti-  
nuación se agite el producto una hora a  $10^{\circ}\text{C}$  en etanol, se  
20 filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 1,42  
de producto purificado.

El producto obtenido tiene la configuración

sin.

25 Ejemplo 4: Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-  
acetil/-amino/-3-/(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil/-cef-3-  
-em-4-carboxílico

Se colocan 1,4 g del producto preparado en el  
Ejemplo 3 en  $5\text{ cm}^3$  de ácido fórmico acuoso a 50% en un baño  
de agua a  $55^{\circ}\text{C}$ . Después de 15 minutos, se añaden  $5\text{ cm}^3$  de  
30 agua, se enfría, se filtra con succión, se concentra el

1 filtrado después de haber añadido 5 cm<sup>3</sup> de etanol. Se reco-  
ge con 5 cm<sup>3</sup> de alcohol, se tritura, se filtra con succión,  
se lava con etanol, y luego con éter, se filtra con succión,  
se seca, se empasta en una mezcla de cloruro de metileno-  
éter (1-1), se filtra con succión se lava y se obtienen  
5 0,557 g del producto puro.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>9</sub>S<sub>3</sub> (0,5 EtOH)

Calculado: C% 38,19 H% 3,77 N% 23,58 S% 18,00

Encontrado: 38,1 3,9 22,5 17,7

10 El producto obtenido tiene la configuración  
sin.

RMN (DMSO, 60 MHz) p.p.m.: 3,83 (N-OCH<sub>3</sub>) 6,73 (protón del  
ciclo tiazólico.

15 Ejemplo 5: Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-tritilamino-4-  
tiazolil)-2-metoxi-imino/acetil-amino/-cef-3-em-4-carboxi-  
lico

A partir de 3,1 g de la sal de sodio del ácido  
2- (2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino acético en  
40 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 6,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídri-  
20 co 2N, se prepara como en el Ejemplo 1, el ácido correspon-  
diente. Este ácido se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de me-  
tileno. Se añaden 0,8 g de dicitclohexil-carbodiimida y se  
agita una hora y media en un baño de agua y hielo. La di-  
ciclohexitures formada se filtra con succión, se enfría a  
25 -5<sup>o</sup>C y se añade de una vez una solución de 1,1 g de ácido  
7-amino-3-acetil-tio-metil-cef-3-em-4-carboxílico en 13 cm<sup>3</sup>  
de cloruro de metileno y 0,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina (a 0<sup>o</sup>C).  
Se deja volver hasta la temperatura ambiente, se añade  
1 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se filtra con succión el sólido in-  
30 soluble, se lava con agua adicionada de ácido clorhídrico,

1 luego con agua, se concentra, se recoge el residuo en dioxano, se añaden  $3,5 \text{ cm}^3$  de una solución de bicarbonato de sodio saturada, se filtra con succión después de 30 minutos, se lava con la mezcla dioxano-éter y se recuperan  
5 0,64 g de la sal de sodio del ácido tritilado inicial. Se expulsa el dioxano, se recoge con  $30 \text{ cm}^3$  de cloruro de metileno, se lava con agua adicionada de ácido clorhídrico ( $10 \text{ cm}^3$  de agua y  $10 \text{ cm}^3$  de ácido clorhídrico 2N), con  
10 agua y se concentra. Se tritura con  $25 \text{ cm}^3$  de éter, se filtra con succión, se lava y se obtienen 1,89 g del producto bruto.

Se reprecipita dos veces con disolución en  $3 \text{ cm}^3$  de acetato de etilo y adición de  $25 \text{ cm}^3$  de éter. Se obtienen 0,89 g del producto esperado.

15 El producto obtenido tiene la configuración sin.

El ácido 7-amino-3-acetil-tio-metil-cef-3-em-4-carboxílico utilizada como producto de partida del Ejemplo 5, se ha preparado como sigue:

20 Se colocan 5,44 g del ácido 7-amino-cefalosporánico y  $50 \text{ cm}^3$  de agua al 1% de hidroquinona en un gas inerte. Se agita y se añaden 1,7 g de bicarbonato de sodio, y luego se añaden después de disolución 3 g de tioacetato de potasio. Se agita 3 horas a  $60^\circ\text{C}$ , se enfría y se acidifica con ácido acético. Se agita a la temperatura ambiente,  
25 se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 4,9 g del producto esperado.

Ejemplo 6: Ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico

30 El producto obtenido en el Ejemplo 5 se agita

1 15 minutos en un baño a 55°C con 5 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%. Se añaden 5 cm<sup>3</sup> de agua, se enfría a la temperatura ambiente, se filtra con succión, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de alcohol en el filtrado y se concentra hasta sequedad.

5 Se disgrega en 5 cm<sup>3</sup> de alcohol y se obtienen en dos cosechas, 440 mg del producto que se disuelven en 6 cm<sup>3</sup> de acetona acuosa al 50%. Se añaden 20 mg de carbano activo, se filtra con succión y se expulsa parcialmente la acetona. Se obtienen, después de filtración con succión, 0,265 g del producto puro.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S<sub>3</sub> (0,25 CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>)

Calculado: C% 41,39 H% 3,83 N% 14,41 S% 19,78

Encontrado: 41,2 3,8 14,4 19,8

El producto obtenido tiene la configuración

15 sin.

RMN (DM30 60 MHz) 3,83 (N-OCH<sub>3</sub>); 6,73 (protón del ciclo tiazólico).

Ejemplo 7: 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-isopropil-cef-3-en-4-carboxilato de terc-

20 butilo.

Se desplazan 1,65 g de la sal de sodio del ácido /(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino/acético como se indica en el Ejemplo 1.

25 El ácido residual se disuelve en 25 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno seco. Se añaden 0,71 g de dicitclohexilcarbodiimida, se agita 10 minutos en un baño de agua helada y se añaden 0,965 g de éster terc-butílico del ácido 7-amino-3-isopropil-cef-3-en-4-carboxílico. Se deja 2 horas con agitación a temperatura ambiente, se filtra con succión la dicitclohexilures, se lava con agua (10 cm<sup>3</sup>)

30

1 conteniendo 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, luego con agua,  
 luego con 10 cm<sup>3</sup> de agua que contiene 5 cm<sup>3</sup> de solución sa-  
 turada de bicarbonato de sodio. Se seca y se concentra has-  
 ta sequedad. El residuo se disuelve en éter, se filtra con  
 5 succión, se lava con éter isopropílico y se obtienen 1,66  
 g del producto esperado.

El producto obtenido tiene la configuración sin.

Ejemplo 8: Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-  
acetil/amino/3-isopropil-cef-3-em-4-carboxílico.

10 Los 1,66 g del producto obtenido en el Ejemplo  
 7 se agitan 15 minutos a temperatura ambiente con 6 cm<sup>3</sup> de  
 ácido trifluoroacético. Se añaden 60 cm<sup>3</sup> de éter isopropí-  
 lico, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico  
 y se obtienen 0,825 g del producto en forma de sal de ácido  
 15 trifluoroacético.

Este producto se disuelve en 6 cm<sup>3</sup> de agua y  
 4 cm<sup>3</sup> de acetona. Se añaden 0,2 cm<sup>3</sup> de piridina, se expul-  
 sa la acetona. Se obtiene una primera cosecha de 0,232 g.

El filtrado se concentra, se recoge en 3 cm<sup>3</sup>  
 20 de agua y se aislan todavía 0,194 g del mismo producto, es  
 decir en total 0,426 g.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (0,25 CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>)

Calculado: C% 46,23 H% 4,88 N% 15,41 S% 14,10

Encontrado: 46,1 4,7 15,5 14,1

25 El producto obtenido tiene la configuración sin.  
 RMN (DMSO 60 MHz) p.p.m. : 3,83 (N-OCH<sub>3</sub>); 6,78 (protón del  
 ciclo tiazólico).

Ejemplo 9: 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-  
acetil/amino/3-metil-cef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

30 Se desplazan 2,3 g de la sal de sodio del

1 ácido 2-/(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino/acético según el método indicado en el Ejemplo 1.

5 El ácido bruto residual se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se añaden 1,1 g de dicitclohexil-carbodiimida y luego después de 5 minutos, 1,35 g de éster terc-butílico del ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico. Se agita durante 2 horas, se filtra con succión, se lava con agua, con agua acidificada, con ácido clorhídrico, con agua y por fin con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se seca, se concentra, se recoge con éter, se filtra con succión, se concentra hasta sequedad y se obtienen 2,8 g del producto puro.

10 El producto obtenido tiene la configuración sin.

15 Ejemplo 10: Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino acetyl/amino/3-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

20 A 2,3 g del producto preparado en el Ejemplo 9 se les añaden 8 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoro-acético. Se agita 15 minutos a temperatura ambiente y se añaden 80 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico. Se agita, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico. Se obtienen 1,12 g del producto en forma de sal del ácido trifluoro-acético. Se recogen en 10 cm<sup>3</sup> de etanol a 40°C. Se completa la cristalización con adición de 0,2 cm<sup>3</sup> de piridina, se enfría a + 10°C, se filtra con succión, se lava con etanol y éter y se obtienen 0,531 g del producto puro.

25 Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (0,25 EtOH)

Calculado: C% 42,6 H% 4,06 N% 17,13 S% 15,68

Encontrado: 42,2 3,9 16,6 15,5

30 El producto obtenido tiene la configuración sin.

1 RMN (DMSO, 60 MHz) p.p.m.: 3,85 (N-OCH<sub>3</sub>), 5,78 (protón del ciclo tiazólico).

5 Ejemplo 11: Acido 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/3-/(1-metil-tetrazol-5-il)-tio-metil-cef-3-em-4-carboxílico.

Se colocan 2,7 de ácido 3-acetoxi-metil-7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, 0,624 g de fosfato monosódico, 1,51 g de bicarbonato de sodio, 1,32 g de 1-metil-5-mercapto-tetrazol, 40 cm<sup>3</sup> de agua y 20 cm<sup>3</sup> de acetona. Se deja  
10 una noche a 48°C y una hora a 60°C. Después de purificación se obtiene el producto esperado, isómero sin, idéntico al descrito en el Ejemplo 3.

15 Ejemplo 12: Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-/(1-metil-tetrazol-5-il)/tio-metil/cef-3-em-4-carboxílico.

Partiendo de 1,7 g del ácido 3-acetoxi-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, 0,624 g de fosfato monosódico, 1,51  
20 de bicarbonato de sodio, 1,32 g de 1-metil-5-mercapto-tetrazol, 40 cm<sup>3</sup> de agua y 20 cm<sup>3</sup> de acetona y dejando una noche a 48°C y una hora a 60°C, se obtiene el producto esperado, isómero, sin, idéntico al descrito en el Ejemplo 4.

25 Los ácidos 3-acetoxi-metil-7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, utilizado como producto de partida del ejemplo 11 y 3-acetoxi-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero  
30 sin, utilizado como partida del Ejemplo 12, se han prepara-

1 do como sigue:

a) Ácido 3-acetoxi-metil-7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-en-4-carboxílico :

5 Se colocan 3,06 g de la sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acético en 65 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 6,5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, se lava con agua, se seca y se concentra hasta sequedad, para obtener cuantitativamente el ácido libre.

10 El ácido libre obtenido se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno seco. Se añaden 0,78 g de dicitclohexil-carbodiimida y se agita una hora a temperatura ambiente. Se filtra con succión la dicitclohexilurea formada, se enfría a -10°C, se añade una solución de 1,01 g de ácido amino-cefalosporánico en 13 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 0,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se deja volver a la temperatura ambiente, se añaden 1 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se filtra con succión, se lava con agua adicionada con ácido clorhídrico con agua, se seca, se concentra hasta sequedad, se recoge  
15 con 10 ml de dioxano, se añaden 1 cm<sup>3</sup> de agua y 3 cm<sup>3</sup> de solución saturada de carbonato ácido de sodio. Se agita, se filtra con succión, se lava y concentra hasta sequedad. Se recoge con cloruro de metileno, se lava con 10 cm<sup>3</sup> de agua y 5 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se decanta, se  
20 lava con agua, se seca, se disgrega en éter y se obtienen 1,747 g del producto bruto que se purifica por disolución en acetato de etilo seguido de precipitación en éter. Se obtienen 1,255 g del producto puro.

25 El producto obtenido tiene la configuración

30 sin.

1 b) Ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico:

5 0,975 g del producto obtenido anteriormente se agitan 10 minutos a 55°C en 4 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%. Se añaden 4 cm<sup>3</sup> de agua, se filtra con succión, se concentra hasta sequedad bajo vacío. Se disgrega en 2 cm<sup>3</sup> de etanol, se filtra con succión, se lava con etanol, y luego con éter y se obtienen 0,428 g del producto puro.

El producto obtenido tiene la configuración

10 sin.

RMN (DMSO, 60 MHz) p.p.n.: 2,03  $-(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3)$ , doblete 9,58, J = 8Hz (CONH); 6,76 (protón del ciclo tiazólico).

Ejemplo 13: Ácido 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isó-

15 mero anti.

20 Se colocan en atmósfera de argón 2,44 g del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acético, isómero anti, en 25 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano conservado en argón. A esta solución se añaden 0,56 cm<sup>3</sup> de N-metilmorfolina.

Se enfría a -15°C y se añade de una sola vez 0,71 cm<sup>3</sup> de cloroformato de isobutilo. Se agita 5 minutos a 15°C.

25 La solución anterior se enfría a -30°C y se añade de una vez una solución enfriada 0°C de 1,07 g de ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico en 8 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

30 Se agita una hora y media en atmósfera de argón dejando volver a la temperatura ambiente. Se concentra a presión reducida, se recoge con cloruro de metileno, se

lava con ácido clorhídrico normal y luego con agua. Se vuelven a extraer las aguas de lavado con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica, se concentra a presión reducida y se obtienen 3,45 g del producto bruto.

El ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acético, isómero anti, utilizado como partida del Ejemplo 13 se ha preparado como sigue:

a) 2-/2-amino-4-tiazolil/2-/metoxiimino/acetato de etilo, isómero anti.

Se mezclan 116 g de 4-cloro-2-oxiimino-acetato de etilo, 360 cm<sup>3</sup> de acetona anhidra y 65 cm<sup>3</sup> de sulfato de metilo.

Se enfría y añaden en una hora 330 cm<sup>3</sup> de sosa 2N, se agita una hora y 45 minutos y luego se añaden 45,6 g de tiourea. Se llevan 25 minutos a 53°C, se destila la acetona, se añaden 180 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico, se agita y se añaden 41,3 g de carbonato de potasio. Cristalice el producto sin -(se obtienen 21,1 g de sin).

El filtrado se decanta, se vuelve a extraer con 100 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico, se seca la fase orgánica, se filtra con succión, se añaden 13 cm<sup>3</sup> de etanol clorhídrico 10N, se deja cristalizar al clorhidrato, se filtra con succión, se enjuaga con éter isopropílico, se seca y se obtienen 32 g de clorhidrato del producto anti.

55,85 g del clorhidrato del producto anti obtenidos como se ha dicho anteriormente se disuelven en 275 cm<sup>3</sup> de metanol al 20% de agua. Se llevan a reflujo, se enfría, se deja cristalizar, se diluye con 550 cm<sup>3</sup> de éter, se agita media hora, se enjuaga con una mezcla de metanol-éter (2/3-1/3), se seca y se aislan 34,85 g de

1 clorhidrato del producto anti puro. Se mezclan 29,3 g de  
clorhidrato tal como se ha descrito antes, 110 cm<sup>3</sup> de clo-  
ruro de metileno, 110 cm<sup>3</sup> de agua, 110 cm<sup>3</sup> de carbonato áci-  
do de sodio al 10% acuoso, se agita, decanta, vuelve a ex-  
5 traer con cloruro de metileno, se seca, se concentra hasta  
sequedad, se recoge con éter, se agite, se filtra con suc-  
ción, se enjuaga con éter, se seca y se obtienen finalmente  
20,4 g del producto esperado. P. de F. = 115°C.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) 4,08 p.p.m. (N-O-CH<sub>3</sub>; 7,5 (protón del  
ciclo tiazólico).

b) 2/2-tritilamino-4-tiazolil/-2-/metoxiimino/-  
acetato de etilo, isómero anti.

Se mezclan 11,45 g del producto obtenido en a),  
23 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida seca, 45 cm<sup>3</sup> de cloruro de me-  
15 tileno seco y 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se enfrían y añaden  
20 minutos 15,1 g de cloruro de tritilo, continuando la agi-  
tación, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico, se agita,  
se decanta, se vuelven a extraer con cloruro de metileno,  
se lava con agua, se vuelve a extraer, se seca, se filtra  
20 con succión, se concentra hasta sequedad y se obtienen  
30,1 g de residuo bruto.

c) Acido 2-/2-tritilamino-4-tiazolil/2-/metoxii-  
mino-acético, isómero anti.

Se mezclan 30,1 g del producto obtenido anterior-  
25 mente, 150 cm<sup>3</sup> de dioxano, 5 cm<sup>3</sup> de sosa 2N, se agita en  
el baño-maría y se añaden 25 cm<sup>3</sup> de sosa 2N. Se agita du-  
rante 1 hora, se deja cristalizar 15 minutos la sal de so-  
dio formada, se filtra con succión, se lava con una mezcla  
de dioxano-éter 1-1 y luego con éter y se seca.

30 Se sisan 18,4 g de la sal de sodio. Estos 18,4

1 g se colocan en 250 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 100 cm<sup>3</sup>  
de agua y 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal. Se agita 10  
minutos, se decanta, se vuelve a extraer con cloruro de me-  
tileno, se lava dos veces con agua, se vuelve a extraer,  
5 se seca, se filtra con succión, el filtrado se concentra  
hasta sequedad, se recoge en éter, se disgrega, se filtra  
con succión, se enjuaga con éter y se seca. Finalmente se  
obtienen 13,85 g del producto esperado, p. de f. = 220°C.  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz); 4,2 (O-CH<sub>3</sub>); 7,32 (protón del ciclo  
10 tiazólico).

Ejemplo 14: Sal de dietilamina del ácido 7-//2-(2-tritila-  
mino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/3-metil-cef-3-  
-em-4-carboxílico, isómero anti.

15 El ácido obtenido en el ejemplo 13 se disuelve  
en aproximadamente 7 cm<sup>3</sup> de dioxano con agitación y atmós-  
fera de argón. A la temperatura ambiente, se añaden 0,65  
cm<sup>3</sup> de dietilamina. La cristalización se ceba lentamente,  
se deja agitar 20 minutos a la temperatura ambiente, luego  
se filtra con succión la sal de dietilamina cristalizada.  
20 Se lava dos veces con 2 cm<sup>3</sup> de dioxano. La solución de la  
sal se diluye en dioxano y precipita añadiendo 110 cm<sup>3</sup> de  
éter isopropílico. Se agita lentamente durante 1 hora, se  
lave con éter isopropílico y se seca. Se obtienen 1,94 g  
de la sal prácticamente pura.

25 Ejemplo 15: Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetil/amino/-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti

a) La sal de dietilamina obtenida en el ejemplo  
14 se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se lava  
dos veces con 25 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal y una vez  
30 con 25 cm<sup>3</sup> de agua. Las fases acuosas se extraen con clo-

1 ruro de metileno. Las fases orgánicas se reúnen, se secan. Se concentran a presión reducida y se obtienen 1,72 g del ácido 7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti.

5 Estos 1,72 g se colocan en argón con 8,6 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico al 50% en agua. Se coloca en un baño de aceite a 60°C y se agita durante 20 minutos. El trifenil-carbinol formado se filtra con succión, se lava con una mezcla de ácido fórmico y agua y luego con agua. Se añaden 10 cm<sup>3</sup> de etanol a la solución acuosa, se concentra a presión muy reducida sin calentar a más de 35°C y sin llegar hasta sequedad, se recoge tres veces con una mezcla de 5 cm<sup>3</sup> de etanol-agua 1/1, cristaliza el producto, se concentra hasta sequedad, se recoge con etanol, se agita, se filtra con succión, se lava con etanol y luego con éter, se seca y se obtienen 480 mg del producto. Se empasta a la temperatura ambiente en etanol, se filtra con succión, se enjuaga con etanol y luego con éter, se seca y se obtienen 400 mg del producto.

20 RMN (DMSO, 60 MHz) p.p.m. 3,96 (N-OCH<sub>3</sub>); 7,48 (protón del ciclo tiazólico)

Análisis: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (0,5 H<sub>2</sub>O)

Calculado: C% 41,1 H% 3,9 N% 17,2 S% 15,7

Encontrado: 40,9 3,9 17,5 15,7

25 Ejemplo 16: Acido 3-acetiltio-metil-7-//2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti.

30 Se mezclan en atmósfera de argón 2,22 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acético, isómero anti, 20 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano seco, 15 cm<sup>3</sup> de cloruro

1 de metileno y  $0,55 \text{ cm}^3$  de N-metil-morfolina. Se enfría a  
-20°C y se añaden  $0,65 \text{ cm}^3$  de cloroformato de isobutilo,  
se agita y se enfría a -35°C. Entonces se añade una solu-  
ción que comprende 1,44 g de ácido 7-amino-3-acetil-tio-  
5 metil-cef-3-em-4-carboxílico,  $25 \text{ cm}^3$  de cloruro de metile-  
no y  $1,4 \text{ cm}^3$  de trietilamina anhidra. Se deja recalentar  
espontáneamente, se separan los disolventes, se recoge el  
residuo con cloruro de metileno y  $7 \text{ cm}^3$  de ácido clorhídri-  
co normal. Se filtra con succión, se decanta, se vuelve a  
10 extraer con cloruro de metileno se lava con agua, se seca,  
se filtra con succión, se enjuaga y se concentra hasta se-  
quedad. Se recogen 4,58 g del producto bruto esperado.

Ejemplo 17: Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tia-  
zolid)2-metoximinio-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,

15 isómero anti

Se mezclan las 4,58 g del producto obtenido en  
el ejemplo 16 y  $30 \text{ cm}^3$  de ácido fórmico acuoso al 50%. La  
mezcla se lleva a 55°C durante 20 minutos, cristaliza el  
trifenil-carbinol formado, se enfría, se diluye con agua,  
20 se agita, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se  
seca y se obtienen 1,257 g de trifenilcarbinol. Se concen-  
tra hasta sequedad el filtrado bajo vacío. Se recoge con  
agua el producto esperado cristalizado. Se agita una media  
hora, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se ais-  
25 lan 1,68 g del producto bruto.

El producto se purifica como sigue:

Los 1,68 g del producto obtenido anteriormente  
se disuelven en  $4 \text{ cm}^3$  de una solución molar de carbonato  
ácido de sodio. El producto insoluble se pulveriza, se fil-  
30 tra con succión, se enjuaga con agua, se añaden al filtrado

1 0,24 cm<sup>3</sup> de ácido acético, el precipitado se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 426 mg del producto purificado. Se añaden al filtrado 0,15 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico, se observa una cristalización, se filtra  
5 con succión, se enjuaga con agua y se aislan 505 mg del producto más puro. Fusión pastosa = 190°C.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub>S<sub>3</sub>

Calculado: C% 40,76 N% 14,85 S% 20,40

Encontrado: 41,3 14,4 19,2

10 Ultra-Violeta (EtOH, HCl N/10)

Max 239 nm  $E_1^1 = 383$   $\epsilon = 18\ 000$

Máx 254 nm  $E_1^1 = 384$   $\epsilon = 18\ 100$

15 Inf1.280 nm  $E_1^1 = 249$

RMN (DMSO, 60 MHz) 3,95 (N-OCH<sub>3</sub>); 7,45 (protón del ciclo tiazólico).

Ejemplo 18: Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,

20 isómero sin

Se ponen en solución 4,55 g de ácido 3-acetoxi-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, 1,7 g de tiosacetato de potasio, 2 g de fosfato monosódico deshidratado y 20 cm<sup>3</sup>  
25 de agua destilada. Se lleva a 70°C durante una hora y media. Se acidifica con 2 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico y se extrae cuatro veces con 60 cm<sup>3</sup> de acetato de metilo (el producto insoluble se filtra con succión).

La solución orgánica se lava con agua, se seca  
30 y concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se disuelve

1 en 20 cm<sup>3</sup> de acetona al 10% de agua. Se añaden 0,5 g de carbono activo. Se agita 5 minutos, se filtra con succión el material negro, se lava con acetona al 10% de agua y se concentra el filtrado hasta sequedad. El residuo se trata  
5 con etanol absoluto, se filtra con succión, se lava con alcohol y luego con éter. Se obtiene 1,9 g del producto puro en CCM.

RMN (DMSO, 60 MHz) 3,85 (N-OCH<sub>3</sub>); 6,75 (protón del ciclo tiazólico).

10 El producto es idéntico al obtenido en el ejemplo 6.

Ejemplo 19: Sal de sodio del ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-/(2-metil,1,3,4-tiadiazol-5-il) tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

15 A una solución de 2,3 g de ácidos 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-/(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, preparado según el ejemplo 2 en 5 cm<sup>3</sup> de acetona, se añade una solución acuosa de carbonato ácido de sodio de  
20 forma que se obtenga un pH de 7. Se añaden 0,4 g de negro animal, se agita 5 minutos, se filtra con succión el material negro y se lava con acetona acuosa 1-1.

Al filtrado decolorado se añaden 50 cm<sup>3</sup> de etanol y se concentra hasta sequedad bajo vacío a 30°C. Se recoge el residuo con 5 cm<sup>3</sup> de etanol, se trituran los cristales, se filtra con succión, se lava con etanol y luego  
25 con éter. Se obtiene 1,3 g de producto esperado.

Análisis: Na: Calculado: 4,13%; Encontrado: 4,70

Ultra-violeta en etanol:

1 Máx 235 nm  $E_1^1 = 360$   $\xi = 19\ 800$

265 nm  $E_1^1 = 322$   $\xi = 17\ 700$

5 Inflexión 280 nm  $E_1^1 = 295$

en etanol a N/10 de ácido clorhídrico.

Inflexión 218 nm  $E_1^1 = 244$

Máx 265-267 nm  $E_1^1 = 406$   $\xi = 22\ 300$

10 Inflexión 280 nm  $E_1^1 = 363$

Ejemplo 20: Sal de sodio del ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/3-/(1-metil-tetrazol-5-il)-tionetil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

15 Se colocan 3,35 g de ácido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/-3-/(1-metil-tetrazol-5-il)-tionetil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, preparado según el ejemplo 4 en 7 cm<sup>3</sup> de metanol y 7 cm<sup>3</sup> de solución molar acuosa de carbonato de ácido de sodio. Se agita 5  
20 minutos a temperatura ambiente, se filtran con succión las partes insolubles, se enjuagan dos veces con una mezcla metanol-agua 1:1.

Se añade agitando, primero 85 cm<sup>3</sup> de etanol, cristaliza la sal de sodio, a continuación se añaden 170  
25 cm<sup>3</sup> de éter, se agita 10 minutos, se filtra con succión, se lava con etanol-éter 1-1, y luego con éter y se seca. Se obtienen 3,26 g del producto esperado.

El producto se purifica como sigue:

30 Se disuelve la sal anterior en 40 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 0,6 cm<sup>3</sup> de ácido acético para volver a un pH de

1 6,8-7, se diluye con etanol, se separan los disolventes a presión reducida a una temperatura inferior a 35°C. Se recoge con etanol para eliminar el agua y se lleva hasta sequedad.

5 El residuo se recoge en 16 cm<sup>3</sup> de metanol y luego se diluye con 160 cm<sup>3</sup> de acetona, cristaliza la sal. Se agita durante 5 minutos, se filtra con succión, se lava con acetona y luego con éter.

Se obtienen 2,3 g del producto esperado.

10  $\frac{1}{D} \frac{20}{D} = 13,5^{\circ} \pm 1$  (al 13, en agua).

Análisis:

Na: Calculado 4,31%; Encontrado: 4,8%.

15 Ejemplo 21: Sal de sodio del ácido 3-acetil-tiometil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-en-4-carboxílico, isómero sin.

20 Se coloca a la temperatura ambiente 4,5 g del ácido 3-acetil-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-en-4-carboxílico, isómero sin, preparado según el Ejemplo 6 en 9 cm<sup>3</sup> de metanol y 9 cm<sup>3</sup> de una solución molar de carbonato ácido de sodio en agua. Se agita durante 5 minutos a la temperatura ambiente, se filtran con succión las partes insolubles, se enjuaga con una mezcla de etanol y agua (1-1). Se añaden con agitación 110 cm<sup>3</sup>

25 de etanol, cristaliza la sal de sodio. Se diluye con 220 cm<sup>3</sup> de éter etílico, se agita, se filtra con succión, se lava con una mezcla etanol-éter 1-1 y luego con éter. Se seca y se obtiene el producto deseado.

La sal de sodio obtenida se purifica como sigue:

30 Se disuelve el producto en 40 cm<sup>3</sup> de agua, se

1 lleva el pH a 6,8-7 por adición de algunas gotas de ácido acético. Se diluye con 100 cm<sup>3</sup> de etanol y luego se separan los disolventes a presión reducida a una temperatura inferior a 35°C. El concentrado se recoge, se disgrega dos veces con 50 cm<sup>3</sup> de etanol, se lleva hasta sequedad la segunda vez. El residuo se disuelve en 15 cm<sup>3</sup> de metanol, se filtra el producto insoluble, y luego la solución metanólica se diluye con 150 cm<sup>3</sup> de acetona.

10 y luego se filtra con succión, se lava con acetona y luego con éter. Se seca a presión reducida. Se obtienen 1,8 g del producto esperado.

$$[\alpha]_D^{20} = -31^{\circ} \pm 2 \text{ (al 0,5\%, en agua).}$$

Análisis: Na: Calculado: 4,65%; Encontrado: 4,9%.

15 Ultra-violeta:

En etanol:

Máx 235 nm  $E_1^1 = 419$

Inflexión 260 nm  $E_1^1 = 343$

20

Inflexión 300 nm  $E_1^1 = 122$

en etanol-ácido clorhídrico N/10

Inflexión 230 nm  $E_1^1 = 280$

25

Máx 263 nm  $E_1^1 = 391$   $\epsilon = 19\ 700$

Ejemplo 22: Sal de sodio microcristalizada del ácido 3-acetil-tioetil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-am-4-carboxílico, isómero sin.

30

Se agitan 471,5 mg del ácido 3-acetil-tioetil-

1 -7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/  
cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, preparado según el  
ejemplo 6 con 1,5 cm<sup>3</sup> de solución molar de acetato de so-  
dio anhidro en metanol anhidro. Se añaden 0,5 cm<sup>3</sup> de eta-  
5 nol, se filtra con succión un producto insoluble ligero,  
se añaden 2 cm<sup>3</sup> de etanol, y cristaliza la sal de sodio.  
Se filtra con succión, se lava con metanol y luego se seca  
en la estufa a 45°C bajo vacío.

Se obtienen 0,25 g de la sal no higroscópica.

10 Análisis: N<sub>2</sub>: Calculado: 4,66%

Encontrado: 4,6%

Ejemplo 23: Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tia-  
zolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,  
isómero sin

15 Etapa A: Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-clo-  
roacetamido-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-  
-3-em-4-carboxílico, isómero sin

Se colocan 15,3 g de ácido 2-(2-cloroacetamido-  
-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acético, isómero sin, en 80 cm<sup>3</sup>  
20 de cloruro de metileno. A 5°C se añaden 8 cm<sup>3</sup> de trietil-  
amina. A 0°C bajo nitrógeno, se introducen 3,8 cm<sup>3</sup> de clo-  
ruro de tionilo y 26 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se deja  
15 minutos a 0°C y luego se añaden 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina.  
Se introducen a 0°C bajo nitrógeno, 14,4 g de ácido 7-amino-  
25 -3-acetil-tio-metil-cef-3-em-4-carboxílico en 100 cm<sup>3</sup> de clo-  
ruro de metileno y 14 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se deja volver  
a 20°C, y luego se agita una hora. Esta solución se destila  
hasta sequedad bajo vacío alrededor de 30-35°C. El residuo  
se disuelve en 250 cm<sup>3</sup> de agua, se vuelve negro, se añade  
30 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N. El precipitado se filtra

1 con succión, y se lava con agua. El producto bruto obtenido se pone en suspensión en 80 cm<sup>3</sup> de etanol. A + 5°C, se añaden 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se añade de una sola vez con agitación a + 5°C, 15 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 4N, el producto  
5 to cristaliza después de 15 minutos. Se filtra con succión, se lava con etanol para empastado y luego con éter, se seca bajo vacío y se obtiene el producto esperado.

Etapa B: Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,  
10 isómero sin.

Se ponen en suspensión 5,48 g del ácido obtenido en la Etapa anterior en 10,6 cm<sup>3</sup> de agua y 912 mg de tiourea. A 20°C se añaden 1 g de carbonato ácido de potasio. Después de disolución, se agita 6 horas a unos 20°C bajo  
15 nitrógeno. La precipitación gomosa comienza después de aproximadamente hora y media. Entonces se añaden 30 cm<sup>3</sup> de agua y 3 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico. Se enfría a 5°C. Se filtra con succión, se lava con agua que contiene 10% de ácido fórmico. El residuo se disuelve a unos 5°C en 30 cm<sup>3</sup> que  
20 contiene trietilamina. A 5°C, se añaden 3 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico, el precipitado se filtra con succión, se lava para empastado con agua que contiene ácido fórmico. La goma parca se elimina. Las fases acuosas se reúnen y tratan con negro de humo. Se obtiene una solución amarilla clara que se satura con sulfato de amonio. El precipitado se filtra con  
25 succión, se empasta con agua, se filtra con succión, se lava con agua y se obtiene un precipitado A.

Las aguas madres se saturan con sulfato de amonio, lo que da un precipitado que se filtra con succión, se lava  
30 tres veces con agua y se obtiene el precipitado B.

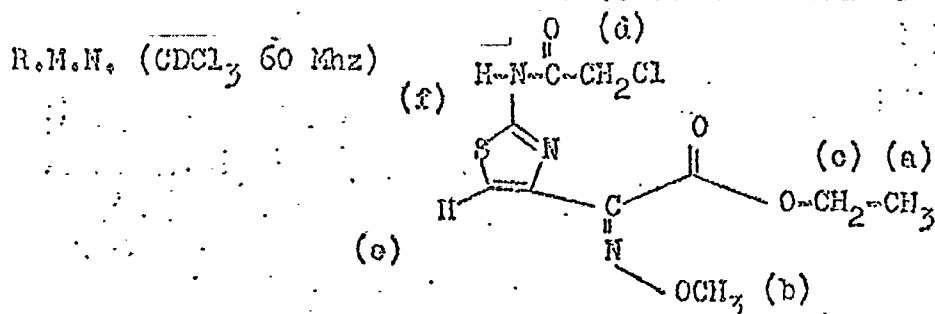
1 Se reúnen los precipitados A y B. Se recogen con  
etanol, se agita 1 hora a 20°C y se deja 16 horas a 0°C.  
Se filtra con succión, se lava con etanol, con éter, se se-  
ca bajo vacío y se obtiene el producto esperado, isómero  
5 sin. El producto es idéntico al obtenido en los ejemplos  
6 y 18.

El ácido 2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-meto-  
xi-imino-acético isómero sin, utilizado como partida del  
ejemplo 23 se ha preparado como sigue:

10 a) 2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-  
acetato de etilo, isómero sin

Se colocan 45,8 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
metoxi-imino-acetato de etilo, isómero sin, en 200 cm<sup>3</sup> de  
cloruro de metileno. Se destilan 20 cm<sup>3</sup> para secar, se en-  
15 fría a 10°C y se añaden 50 cm<sup>3</sup> de piridina. Se añaden 41 g  
de anhídrido monocloroacético y se calienta ligeramente  
hasta disolución. Se deja 6 horas a 20°C bajo nitrógeno.  
Se añaden 5 cm<sup>3</sup> de agua, se agita y se vierte en 300 cm<sup>3</sup>  
de ácido clorhídrico 2N congelado. Se decanta, se extrae con  
20 cloruro de metileno, se lava con agua, con carbonato ácido  
de sodio, con agua, se seca, se pasa sobre carbono activo,  
se concentra y se añaden 300 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico.  
Cristaliza el producto. Se concentra hasta obtención de  
una pasta espesa, se congela, se filtra con succión, se la-  
25 va con éter isopropílico, se seca y se obtienen 45,4 g del  
producto. p. de f. = 113°C.

Se obtiene una muestra pura por recristalización  
en una mezcla de cloruro de metileno y éter isopropílico.  
p. de f. = 118°C.



- 10 (a) triplete centrado en 1,38 p.p.m.  $J = 7\text{hz}$   
 (b) singulete 4,05 p.p.m.  
 (c) cuádruplete centrado en 4,44 p.p.m.  $J = 7\text{hz}$   
 (d) singulete 4,33 p.p.m.  
 (e) singulete 7,27 p.p.m.  
 15 (f) singulete 9,95 p.p.m.

b) Acido 2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acético, isómero sin.

Se colocan 46 g del + producto obtenido en la etapa a) anterior en 230  $\text{cm}^3$  de etanol absoluto. Se añaden a 20°C bajo nitrógeno, 30  $\text{cm}^3$  de lejía de sosa pura. El producto se disuelve, la sal de sodio comienza a cristalizar y luego el medio coge masa. Después de 16 horas, se filtra con succión y se lava. La sal obtenida se disuelve en agua, se congela, se añaden 100  $\text{cm}^3$  de ácido clorhídrico 2N, se satura con cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo que contiene 10% de etanol. Se seca, se pasa negro de humo se destila bajo vacío, se arrastra el agua con benceno, se recoge con cloruro de metileno, se destila hasta sequedad, se recoge con cloruro de metileno, se congela, se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen

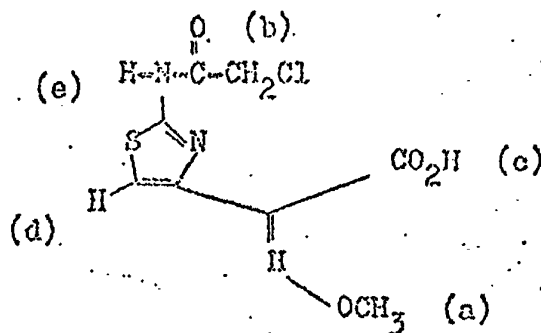
34,5 g del producto esperado. P. de F. aproximadamente 200°C. El producto se purifica por recristalización en una mezcla de acetona-éter isopropílico.

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 (DMSO 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.

Ejemplo 24:

Se ha obtenido una preparación para inyección de fórmula:

- Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/-3-/(1-metil-tetrazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico. . . . . 500 mg;  
 - Excipiente acuoso estéril c.s.p. . . . 5 cm<sup>3</sup>

Ejemplo 25:

Se ha obtenido una preparación para inyección de fórmula:

- Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico . . . . . 500 mg
- Excipiente acuoso estéril c.s.p. . . . . 5 cm<sup>3</sup>

5 Ejemplo 26:

Se ha obtenido una preparación para inyección de fórmula:

- Sal de sodio del ácido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico . . . . . 500 mg
- Excipiente acuoso estéril c.s.p. . . . . 5 cm<sup>3</sup>

Ejemplo 27

Se han obtenido cápsulas de gelatina que responden a la fórmula:

- Acido 7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-acetil/amino/-3-(1-metil-tetrazol-5-il)-tio-metil/cef-3-em-4-carboxílico . . . . . 250 mg
- Excipiente c.s.p. para una cápsula de gelatina terminada a . . . . . 400 mg

20 Ejemplo 28

Se han obtenido cápsulas de gelatina que responden a la fórmula:

- Acido 3-acetil-tio-metil-7-//2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico . . . . . 250 mg
- Excipiente c.s. para una cápsula de gelatina terminada a . . . . . 400 mg

1

REIVINDICACIONES

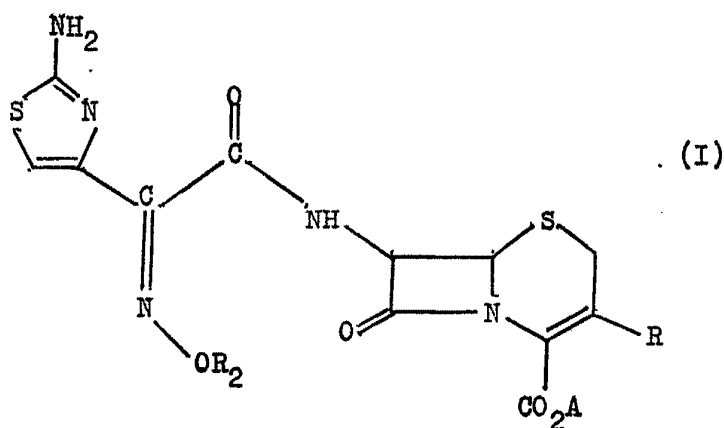
5

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

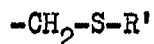
1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas alcohoximas derivadas del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de la fórmula general I:

15



20

en la cual R representa o bien un radical:

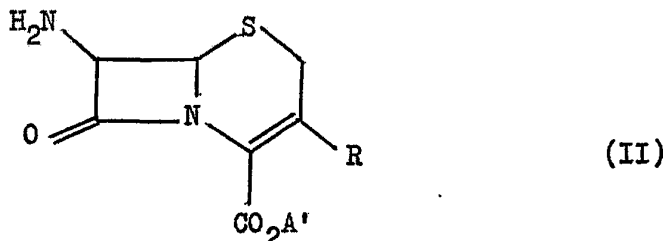


25

en el cual R' representa o bien un grupo acilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, o bien un radical 2-metil-1,3,4-tiadiazolilo, o bien un radical 1-metil-tetrazolilo, o bien R representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un radical cicloalcohilo que tiene de 3 a 5 átomos de carbono, R<sub>2</sub> representa un radical alcohilo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

30

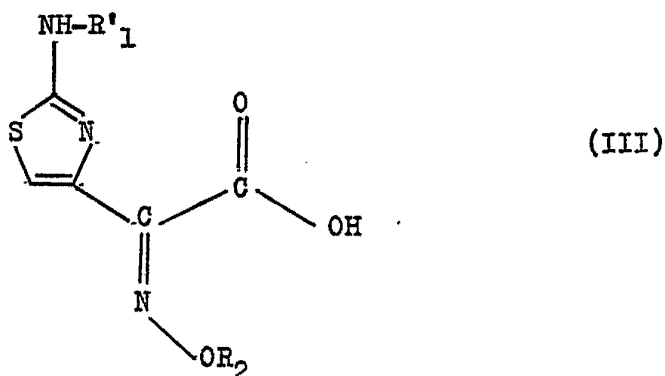
1 A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de me-  
 tal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio o de una base  
 orgánica aminada, encontrándose el grupo  $OR_2$  en la posición  
sin, caracterizado porque se trata de un producto de la fórmu-  
 5 la II:



10

en la cual R tiene el significado dado anteriormente y A' representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, por un ácido de la fórmula III:

15



20

25

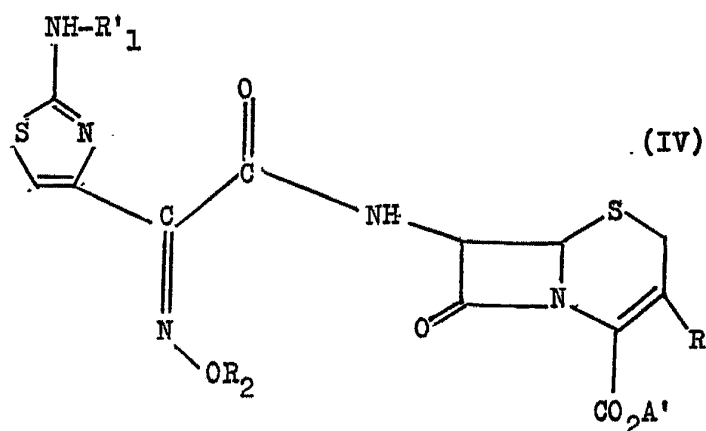
o por un derivado funcional de este ácido, fórmula III en la cual  $R'_1$  representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por un hidrogenolisis o un grupo cloroacetilo y  $R_2$  tiene el significado dado anteriormente, para obtener un producto de la fórmula IV:

30

200478

1

5

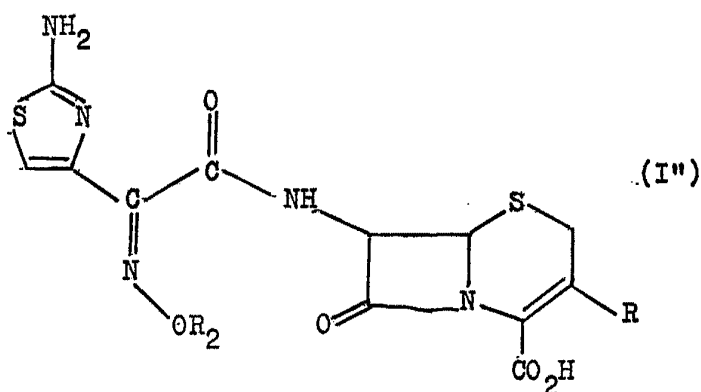


10

isómero sin, en la cual  $R'_1$ ,  $R_2$  y  $A'$  tienen el significado precedente, producto de fórmula IV que se trata por tiourea por un agente de hidrólisis ácida, por un agente de hidrogenolisis o por dos de los agentes antes citados, según los valores de  $R'_1$  y de  $A'$ , para obtener un producto de la fórmula I":

15

20



25

isómero sin, correspondiente a un producto de la fórmula I, en la cual  $A$  representa un átomo de hidrógeno y  $R$  y  $R_2$  tienen el significado indicado anteriormente, producto de fórmula I" que se salifica, si viene al caso, para obtener los productos de fórmula I, en la cual  $A$  representa un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio o de una base orgánica aminada.

30



1                   2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque cuando  $R'_1$  representa un grupo fácilmen-  
te eliminable por hidrólisis ácida y A' representa un átomo  
de hidrógeno, el producto de la fórmula IV es salificado se-  
5                   gún los métodos usuales e hidrolizado en medio ácido para  
obtener un producto de la fórmula I", que se salifica si se  
desea.

10                   3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque cuando  $R'_1$  representa un grupo fácilmen-  
te eliminable por hidrogenolisis y A' representa un átomo  
de hidrógeno, el producto de la fórmula IV es salificado se  
gún los métodos usuales e hidrogenolizado para obtener una  
sal de un producto de la fórmula I" correspondiente a un  
15                   producto de la fórmula I en la que A representa un equiva-  
lente de metal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio o de  
una base orgánica aminada.

20                   4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-  
racterizado porque cuando  $R'_1$  representa un grupo fácilmente  
eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, el  
producto de la fórmula IV es tratado por un agente de hidró-  
lisis ácida o por un agente de hidrogenolisis o por los dos  
agentes anteriormente citados, según los valores de  $R'_1$  y  
A', para obtener un producto de la fórmula I", que se sali-  
fica si se desea.

25                   5ª.- Procedimiento de preparación de nuevas al-  
coholoximas derivadas del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-  
-cefalosporánico.

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

30

200478

1

Esta Memoria consta de SESENTA Y UNA hojas escritas a máquina por una sola cara.

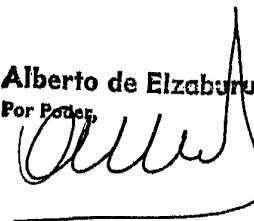
Madrid, 25.ABR.1978

P.A.

5

Alberto de Elzaburu

Por Poder



10

15

20

25

30

