



ESPAÑA

27 ENE. 1978

**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

ES

11  
21

457510

A 1

22

FECHA DE PRESENTACION

4 ABR. 1977

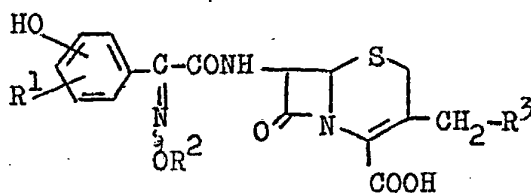
P.- 65.551

File: 1447-1  
Div.

① PRIORIDADES:		
② NUMERO	③ FECHA	④ PAIS
37647/75	27-3-75	Japón
(incluyendo correcciones del 17-6-75 y 29-8-75)		
⑤ FECHA DE PUBLICIDAD	⑥ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑦ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D / A61K	Nº 444.902
⑧ TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN ACIDO 7-(ACETAMIDO $\alpha, \alpha$ -DISUSTITUIDO)-3-SUSTITUIDO-3-CEFEM-4-CARBOXILICO"		
⑨ SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No: 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
⑩ INVENTOR (ES)		
Takao Takaya, Takashi Masugi, Hisashi Takasugi e Hiromu Kochi		
⑪ TITULAR (ES)		
⑫ REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

La presente invención se refiere a un nuevo ácido 7-(acetamido  $\alpha, \alpha$ -disustituido)-3-sustituido-3-cefem-4-carboxílico, sus derivados en el grupo carboxi, y sus sales farmacéuticamente aceptables que poseen actividad antibacteriana, y procedimientos para su preparación.

5. El nuevo ácido 7-(acetamido  $\alpha, \alpha$ -disustituido)-3-sustituido-3-cefem-4-carboxílico de la presente invención se representa por la fórmula siguiente:



15

donde

$R^1$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, alcoxi inferior o acilamino,

$R^2$  es hidrógeno o acilo, y

$R^3$  es alcanciloxi inferior, carbamciloxi que puede tener alcoholo inferior,

20

arilo o un grupo protector de amino, o un heterociclicotio que puede tener alcoholo inferior.

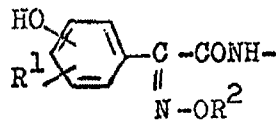
Respecto al compuesto deseado de la invención, se ha de entender que en el compuesto de fórmula (I) se incluyen el isómero sin, isómero anti, y una mezcla de ellos.

25

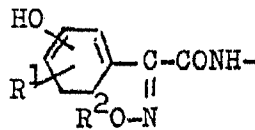
En este memoria descriptiva se ha de entender que con el término

no "inferior" usado en relación con los restos derivados de alcano, alqueno o alquilo se pretende significar un grupo que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

Además, en esta memoria descriptiva, isómero sin significa un isómero geométrico que tiene el grupo representado por la siguiente fórmula:



e isómero anti significa el otro isómero geométrico, que tiene el grupo de fórmula:



20 Como ejemplo adecuado de halógeno se puede incluir el cloro, bromo, fluor y yodo.

Como ejemplo adecuado de alcoxi inferior se puede incluir uno que tenga 1 a 6 átomo(s) de carbono, que pueden estar ramificados, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 25 pentiloxi o hexiloxi, y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de

carbono, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomo(s) de carbono.

Como ejemplo adecuado de acilamino se puede incluir un grupo amino que tenga acilo según se menciona más adelante, y preferiblemente alcanosulfonamido inferior que tenga 1 a 6 átomo(s) de carbono, tal como mesilamino, etanosulfonamido, propanosulfonamido, butanosulfonamido o hexanosulfonamido, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de carbono, y lo más preferible uno que tenga 1 a 2 átomo(s) de carbono.

Como ejemplo adecuado de acilo se pueden incluir:

alcanofilo inferior que tenga 1 a 6 átomo(s) de carbono (p.ej. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, pivalofilo, hexanofilo, etc), y preferiblemente uno que tenga 2 a 5 átomos de carbono; cicloalcano (inferior)carbonilo (p.ej. ciclopropanocarbonilo, ciclobutanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, etc);

alquenofilo inferior (p.ej. acrilofilo, crotonofilo, etc);

arofilo que tenga 7 a 11 átomos de carbono (p.ej. benzofilo, toluófilo, xilofilo, naftofilo, 4-isopropilbenzofilo; etc), y preferiblemente uno que tenga 7 a 8 átomos de carbono;

alcoxicarbonilo inferior que tenga 2 a 7 átomos de carbono (p.ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc), y preferiblemente uno que tenga 3 a 5 átomos de carbono;

ariloxicarbonilo (p.ej. fenoxicarbonilo, toliloxicarbonilo, xililoxicarbonilo, etc);

alcanosulfonilo inferior (p.ej. mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo,

butanosulfonilo, hexanosulfonilo, etc);  
arenosulfonilo (p.ej. bencenosulfonilo, tosilo, etc);  
heterociclicoxicarbonilo (p.ej. 8-quinoliloxicarbonilo, piridiloxicarbo-  
nilo, etc);  
5 heterociclicocarbonilo (p.ej. tenoflo, furoflo, nicotinflo, isonicotinflo,  
etc);  
carbamoilo; arilcarbamoilo (p.ej. fenilcarbamoilo, tolilcarbamoilo, etc);  
alcoholcarbamoilo inferior (p.ej. metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc);  
alcoholtiocarbamoilo inferior (p.ej. metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo,  
10 etc);  
y ariltiocarbamoilo (p.ej. feniltiocarbamoilo, toltiocarbamoilo, etc).

Los grupos acilo antes mencionados pueden tener en su posi-  
ción opcional al menos un sustituyente(s) tal como arilo (p.ej. fenilo, to-  
lilo, etc), el aroflo antes mencionado, halógeno, ciano, cicloalcoholo(in-  
15 ferior) (p.ej. ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc), el alcoxi  
inferior antes mencionado, alcoholtio inferior (p.ej. metiltio, etiltio,  
propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, etc), el alcoxicar-  
bonilo inferior antes mencionado, amino, hidroxilo, alcanoiloxi inferior  
(p.ej. acetoxi, propioniloxi, etc), ariloxi (p.ej. fenoxi, toliloxi, xilil-  
20 oxi, etc), ariltio (p.ej. feniltio, toltio, xililtio, etc), grupo hetero-  
cíclico (p.ej. tienilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, oxadiazolilo,  
benzotiazolon-3-ilo, etc), heterociclicoxi (p.ej. piridiloxi, etc), hete-  
rociclicotio (p.ej. tiadiazoliltio, etc), alcohol inferior (p.ej. metilo,  
etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc), nitro, fenilazo,  
25 el alcanosulfonilo inferior antes mencionado, alcanosulfonamido inferior

o alcancilamino inferior (p.ej. acetamido, propionamido, etc).

En el caso de que los grupos acilo tengan más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

5 En los anteriores sustituyentes, el arilo, ariloxi, ariltio y grupo heterocíclico pueden tener además, en sus posiciones opcionales, uno o más de los sustituyentes antes mencionados, tal como alcoxi inferior, halógeno, alcoholo inferior o nitro.

10 Como ejemplo preferible de acilo que tiene el(los) sustituyente(s) antes mencionado(s) se puede incluir el mono(o di o tri)haloalcanoilo(inferior) que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono (p.ej. cloroacetilo, cloropropionilo, clorobutirilo, dicloroacetilo, difluoroacetilo, diclorohexanoilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, etc), o alcanoilo inferior sustituido con un átomo de azufre que contiene un grupo heteromocíclico de 5 miembros insaturado, por ejemplo alcanoilo inferior sustituido con tienilo (p.ej. tienilacetilo, tienilpropionilo, tienilhexanoilo, etc), y en este caso el alcanoilo inferior puede ser preferiblemente uno que tenga 1 a 3 átomo(s) de carbono.

15 Como ejemplo adecuado de alcancilo inferior se puede incluir uno que tenga 1 a 6 átomo(s) de carbono, tal como formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi o hexanoiloxi, y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de carbono, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomo(s) de carbono.

20 Como ejemplo adecuado de carbamoiloxilo que tiene alcoholo inferior se puede incluir el alcoholcarbamoiloxi inferior que tiene 2 a 7 átomos de carbono, tal como metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, propil-

carbamoiloxi o hexilcarbamoiloxi, y preferiblemente uno que tenga 2 a 4 átomos de carbono.

5 Como ejemplo adecuado de carbamoiloxi que tiene arilo se puede incluir el arilcarbamoiloxi que tiene 7 a 8 átomos de carbono, tal como fenilcarbamoiloxi o toлилcarbamoiloxi.

Como ejemplo adecuado de grupo protector de amino en el carbamoiloxi se puede incluir el acilo tal como haloalcanoilo(inferior) que tiene 2 a 3 átomos de carbono (p.ej. cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), o similares.

10 Como heterocíclicotio adecuado se puede incluir un grupo heterocíclicotio saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, que contiene al menos un heteroátomo elegido de entre oxígeno, azufre, nitrógeno o similares.

15 Un ejemplo adecuado del heterocíclicotio puede ser uno que tenga un grupo heterocíclico tal como:

un heteromonocíclico insaturado de 5 miembros que contiene un átomo de azufre y 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (p.ej. 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc), etc,

20 un heteromonocíclico insaturado de 5 miembros que contiene un átomo de oxígeno y 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (p.ej. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc), etc,

25 un heteromonocíclico insaturado de 5 miembros que contiene 2 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (p.ej. 4H-1,2,4-

triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc), tetrazolilo (p.ej. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc), etc;

5 un benceno-heterocíclico fundidos insaturado que contiene átomo(s) de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, por ejemplo benzotiazolilo, bencimidazolilo o benzoxazolilo;

o un resto de un N-óxido heteromonocíclico insaturado de 6 miembros que contiene 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno (p.ej. 1-óxido de piridina, etc).

Y estos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con alcoholilo inferior que tiene 1 a 6 átomo(s) de carbono (p.ej. metilo, 10 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc), y preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomo(s) de carbono, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomo(s) de carbono.

Como ejemplo adecuado de derivado en el grupo carboxi se puede incluir un éster usual, por ejemplo:

15 éster de alcoholilo inferior (p.ej. éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster terc-butílico, éster terc-pentílico, etc);

éster de alcano inferior-sulfonilalcoholilo(inferior) (p.ej. éster 2-mesil-  
tílico, éster 3-mesilpropílico, etc);

20 éster de haloalcoholilo(inferior) (p.ej. éster triclorometílico, éster 2-yodoetilico, éster 2,2,2-tricloroetilico, etc);

éster de aralcoholilo(inferior) que puede tener alcoxilo inferior, nitro o hidroxilo (p.ej. éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitro-  
bencílico, éster fenético, éster tritílico, éster difenilmetílico, éster  
25 bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxi-3,5-

- di-terc-butilbencílico, etc);
- éster de aroilalcoholo(inferior) (p.ej. éster fenacílico, éster toluoilmetílico, etc);
- 5 éster de alcoxi inferior-alcoholo(inferior) (p.ej. éster metoximetílico, éster etoximetílico, etc);
- éster de alcanilo inferior-alcoholo(inferior) (p.ej. éster acetónico, éster propionilmetílico, etc);
- éster de cicloalcoholo(inferior)alcoholo(inferior) (p.ej. éster 1-ciclopropilético, éster 2-ciclopropilpropílico, etc);
- 10 éster de alqueno inferior (p.ej. éster alílico, éster isopropenílico, etc);
- éster de alquino inferior (p.ej. éster etínico, éster propínico, etc) ; o
- éster de alcanilo inferior-oxialcoholo(inferior) que tiene 2 a 12 átomos de carbono (p.ej. éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloxietílico, éster pivalofloximetílico, éster hexanoiloxihexílico, etc), y preferiblemente uno que tenga 2 a 7 átomos de carbono.
- 15

Un ejemplo adecuado de sales farmacéuticamente aceptables puede ser una sal inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal sódica o sal potásica), una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal cálcica o sal de magnesio) o una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, dicitlohexilamina, arginina o similares.

20

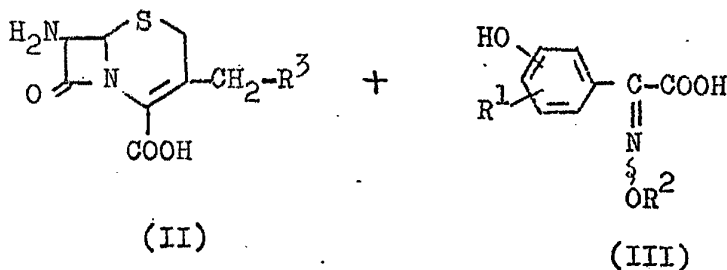
Todos o algunos de los compuestos (I) buscados, sus derivados en el grupo carboxilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables, de la presente invención, se pueden preparar por diversos métodos, y algunos de

25

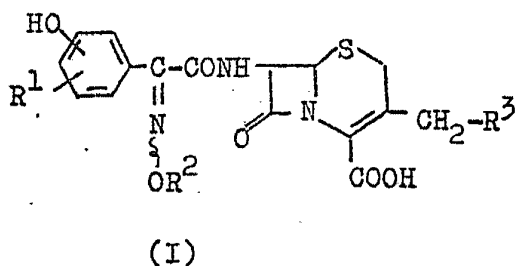
ellos, típicos, se ilustran como sigue:

(A) Un método típico para preparar el compuesto (I) buscado, sus derivados en el grupo carboxi, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se representa por el siguiente esquema:

5



10



15

donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son, cada uno, como se han definido antes.

La presente reacción se efectúa haciendo reaccionar ácido 7-amino-3-sustituido-3-cefem-4-carboxílico (II), o sus derivados en el grupo amino y/o carboxi, o sus sales, con ácido acético  $\alpha$ ,  $\alpha$ -disustituido (III) o sus derivados reactivos en el grupo carboxi, o sus sales, y, si es necesario, sometiendo el resultante compuesto, donde  $R^2$  es acilo, a una reacción de eliminación del grupo acilo.

25

Entre los ácidos acéticos  $\alpha$ ,  $\alpha$ -disustituidos (III) usados es-

mo compuesto de partida en la presente reacción, por ejemplo, el ácido 2-hidroximino-2-(3-mesilamino-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) se puede preparar reduciendo 3-nitro-4-benciloxiacetofenona, haciendo reaccionar la resultante 3-amino-4-benciloxiacetofenona con cloruro de mesilo, oxidando la resultante 3-mesilamino-4-benciloxiacetofenona, haciendo reaccionar el resultante ácido 3-mesilamino-4-benciloxifenilglioxílico con ácido, y haciendo reaccionar el resultante ácido 3-mesilamino-4-hidroxifenilglioxílico con hidroxilamina; y

el ácido 2-pivaloiloximino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) se puede preparar haciendo reaccionar ácido 3-hidroxifenilglioxílico con hidroxilamina, y haciendo reaccionar luego el resultante ácido 2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) con cloruro de pivaloflo; y

otros compuestos (III) se pueden preparar de maneras similares a las antes mencionadas. En esta preparación del compuesto de partida, en el caso de que se haga reaccionar un ácido glioxílico sustituido con hidroxilamina, se puede obtener el isómero sin, isómero anti o una mezcla de ellos, según las condiciones de reacción o similares.

Como derivado adecuado en el grupo amino del compuesto (II) se puede incluir el isocianato, isotiocianato o base de Schiff, o su isómero tautómero tipo enamina, formados por reacción del grupo amino con un compuesto aldehídrico (p.ej. acetaldehído, isopentaldehído, benzaldehído, salicilaldehído, fenilacetaldehído, p-nitrobenzaldehído, m-clorobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, hidroxinaftoaldehído, furfural, tiofenocarboaldehído, etc), o un compuesto cetónico (p.ej. acetona, metil-etil-cetona, metil-sec-butil-cetona, acetilacetona, acetoacetato de etilo, etc), o similares.

Un derivado adecuado en el grupo carboxi del compuesto (II) se puede referir también a los ejemplificados para el compuesto (I).

Las sales del compuesto (II) pueden ser sales en el grupo carboxi, por ejemplo una sal con una base orgánica, tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal sódica o potásica) o una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal cálcica o de magnesio), una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina o similares, y sales en el grupo amino, por ejemplo sales con un ácido, tal como una sal con un ácido inorgánico (p.ej. ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), una sal con un ácido orgánico (p.ej. ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido bencenosulfónico o ácido toluensulfónico).

El compuesto de fórmula (III) puede ser el isómero sin, isómero anti o una mezcla de ellos.

Las sales del compuesto (III) pueden ser sales con una base inorgánica, tal como sales de metal alcalino (p.ej. sal sódica o potásica) o una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal cálcica o de magnesio), una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, o similares.

Derivados reactivos adecuados en el grupo carboxílico del compuesto (III) pueden incluir, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y preferiblemente un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido mixto de ácido con un ácido tal como ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido

tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático, (p.ej. ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, etc), ácido carboxílico aromático (p.ej. ácido benzoico, etc), o un anhídrido de ácido simétrico;

5 una amida de ácido con imidazol, imidazol sustituido en 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o

un éster (p.ej. éster cianometílico, éster metoximetílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofofenílico, éster pentaclorofenílico, éster metanosulfonilfenílico,

10 éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolínico, o un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-benzotriazol, 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc), o

15 similares. El derivado reactivo adecuado se puede elegir opcionalmente entre ellos, según la clase del ácido acético  $\alpha$ ,  $\alpha$ -disustituido (III) a usar en la práctica.

En la presente reacción, el compuesto (II) se puede hacer reaccionar de antemano con un compuesto de sililo (p.ej. clorotrimetilsilano o bis(trimetilsilil)acetamida), dando un derivado de sililo del compuesto (II) en el grupo carboxi o los grupos amino y carboxi, que se somete a reacción con el compuesto (III) o sus derivados reactivos en el grupo carboxi, o sales de ellos, y esto también se incluye en el ámbito de la presente reacción.

25 La reacción se efectúa usualmente en un disolvente tal como

agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte adversamente a la reacción. Entre estos disolventes, se pueden usar disolventes hidrófilos en mezcla con agua.

Cuando el ácido acético  $\alpha, \beta$ -disustituido (III) se usa en forma de ácido libre o sal en esta reacción, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un agente de condensación tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)-carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi(2metilimidazol), pentametilenceteno-N-ciclohexilimina, difenilceteno-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de N-etil-benzisoxazolio, 3'-sulfonato de N-etil-5-fenil-isoxazolio, reactivo de Vilsmeier tal como cloruro de (clorometilén)dimetilamonio o similares, o similares.

Además, la reacción se puede efectuar en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino; o una base orgánica tal como trialcoholamina, N,N-dialcoholbencilamina, alcóxido de metal alcalino, N,N-dialcoholanilina o piridina. Cuando la base o el agente de condensación está en forma líquida, se puede usar también como disolvente. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa

usualmente bajo enfriamiento o a temperatura ambiente.

En la presente reacción de acilación, cuando se usa como compuesto de partida el compuesto (III) en el que  $R^2$  es un grupo acilo, se puede obtener ocasionalmente el compuesto (I) buscado en el que  $R^2$  es un grupo acilo o hidrógeno según la clase del grupo acilo de  $R^2$ , condiciones de reacción, etc, y cuando se usa como compuesto de partida el compuesto (II) en el que  $R^3$  es un grupo carbamoiloxi que tiene un grupo protector de amino, se puede obtener ocasionalmente el compuesto (I) buscado en el que  $R^3$  es un grupo carbamoiloxi que tiene un grupo protector de amino, o un grupo carbamoiloxi, según las condiciones de reacción. Y, en el caso de que en la presente reacción de acilación se obtenga el compuesto (I) en el que  $R^2$  es un grupo acilo, se puede seguir sometiendo, si es necesario, a reacción de eliminación del grupo acilo de  $R^2$ , para proporcionar el compuesto (I) en el que  $R^2$  es hidrógeno. Y en esta reacción de eliminación del grupo acilo de  $R^2$ , el carbamoiloxi que tiene un grupo protector de amino se puede cambiar a carbamoiloxi libre.

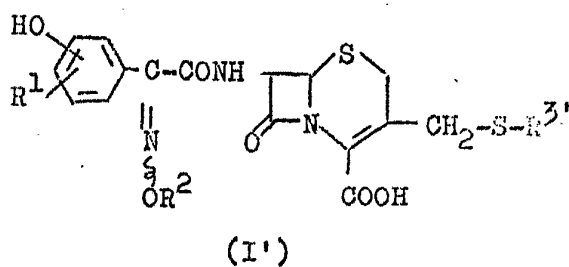
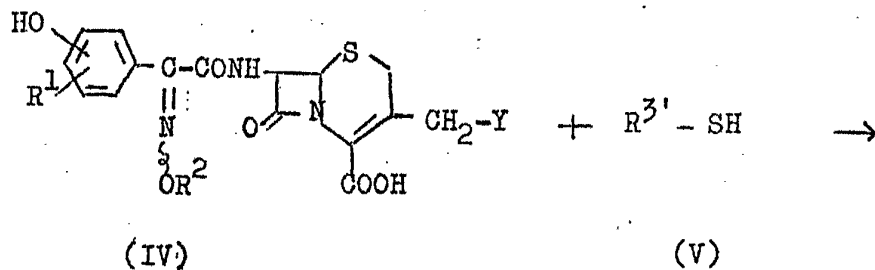
Como reacción de eliminación del grupo acilo se puede incluir un método de eliminación usando una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (p.ej. hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc), un bicarbonato de metal alcalino (p.ej. bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, etc) o un carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato sódico, carbonato potásico, etc), una base orgánica tal como un alcóxido de metal alcalino (p.ej. metóxido sódico, etóxido sódico, etc), una trialkohilamina (p.ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc), trietanolamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina o piridina;

y una reacción de eliminación usando gel de sílice, alúmina básica o ácida, resina intercambiadora de iones básica o ácida, tiourea, ácido trifluoroacético, ácido trifluoroacético-anisol, cobre-dimetilformamida, cinc-dimetilformamida, cinc-ácido acético, cinc-ácido fórmico, ácido trifluoroacético-cinc, etc. La presente reacción de eliminación se efectúa usualmente en agua, disolvente hidrófilo o una mezcla de ellos. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa preferiblemente a temperatura ambiente o bajo enfriamiento.

En la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) o la reacción de eliminación del grupo acilo, el isómero sin o anti del compuesto (III) se puede isomerizar parcial o totalmente según las condiciones de reacción, clase del grupo acilo, etc, y los derivados en el grupo carboxi o las sales del compuesto (II) se pueden convertir a su forma libre en el curso de la reacción o en un tratamiento posterior.

Por ser los compuestos de partida (II), (III) y el compuesto (I) buscado, sus derivados en el grupo carboxi, y sus sales farmacéuticamente aceptables, compuestos relativamente inestables todos ellos, y que se descomponen fácilmente en el curso de la reacción, es deseable efectuar la reacción y el método de aislamiento del producto bajo condiciones suaves.

(B) Otro método típico para preparar algunos de los compuestos (I) buscados, sus derivados en el grupo carboxilo o sus sales farmacéuticamente aceptables, está representado por el esquema siguiente:



15 donde Y es un grupo que puede estar sustituido por un grupo R<sup>3'</sup>-S- en el que R<sup>3'</sup> es un grupo heterocíclico que puede tener alcohol inferior, R<sup>2'</sup> es hidrógeno, alcanoilo inferior, cicloalcano(inferior)carbonilo o aroilo, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3'</sup> son, cada uno, según se han definido antes.

20 La presente reacción se efectúa haciendo reaccionar el compuesto (IV), o sus derivados en el grupo carboxilo, o sus sales, con un compuesto (V) de tiol o sus sales, y si es necesario sometiendo el compuesto resultante a una reacción de eliminación de grupo acilo.

El compuesto de fórmula (IV) puede ser el isómero sin, isómero anti o una mezcla de ellos.

25 Un ejemplo adecuado de un grupo que puede estar sustituido por un grupo R<sup>3'</sup>-S- puede incluir halógeno, azido y aciloxi, donde dichos restos halógeno y acilo de dicho aciloxi son los mismos que se han

mencionado antes.

5 Como ejemplo adecuado de un grupo heterocíclico, alcoholo inferior, alcanofilo inferior, cicloalcano(inferior)carbonilo o aroilo también se puede hacer referencia a los ejemplificados para el compuesto (I), respectivamente.

Como derivado adecuado en el grupo carboxilo del compuesto (IV) también se puede hacer referencia a los ejemplificados para el compuesto (I), y como sales del compuesto (IV) se puede hacer referencia a las ejemplificadas para el compuesto (III).

10 El ejemplo adecuado de sales del compuesto (V) puede ser sales de metal alcalino (p.ej. sal sódica, sal potásica, etc).

15 La presente reacción se puede efectuar en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenzono, cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilformamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o cualquier otro disolvente orgánico que no afecte adversamente a la reacción, preferiblemente los que tienen polaridades fuertes. Entre los disolventes, los disolventes hidrófilos se pueden usar en mezcla con agua. La reacción se efectúa preferiblemente en medio aproximadamente neutro. Cuando el compuesto (IV) o el compuesto (V) de tiol se  
20 usa en forma libre, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, base orgánica tal como trialcohilamina, y similares. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente a temperatura ambiente  
25 o bajo calentamiento. El producto de reacción se puede aislar de la mezcla

de reacción por métodos usuales.

En la presente reacción, cuando el compuesto (IV) que tiene un grupo acilo como  $R^2$  se usa como compuesto de partida, el compuesto (I') buscado, que tiene un átomo de hidrógeno como  $R^{2'}$ , se puede obtener directamente según la clase de grupo acilo de  $R^2$ , las condiciones de reacción, etc. Cuando en la presente reacción se obtiene el compuesto resultante que tiene un grupo acilo en el grupo hidroximino, se puede someter a reacción de eliminación del grupo acilo, si es necesario.

La reacción de eliminación del grupo acilo se puede efectuar según maneras similares, como se ha mencionado antes.

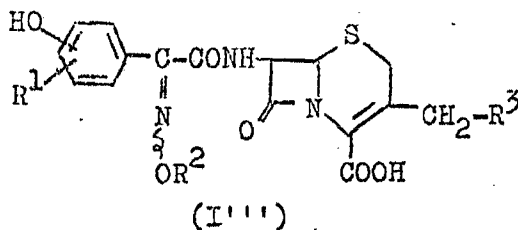
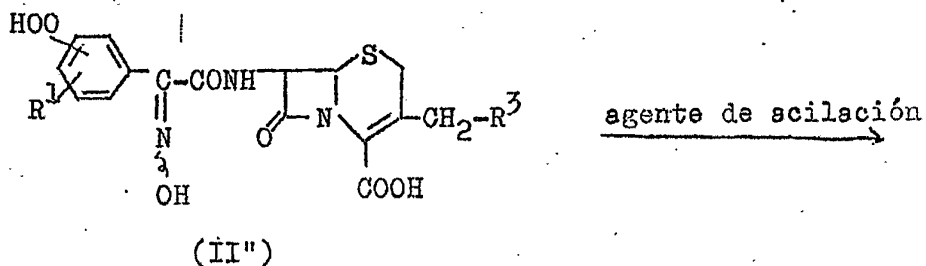
En la reacción del compuesto (IV) con el compuesto (V) o la reacción de eliminación del grupo acilo, el isómero sin o anti del compuesto (IV) se puede isomerizar parcial o totalmente, según las condiciones de reacción, clase de grupo acilo, etc, y los derivados en el grupo carboxilo o sales del compuesto (IV) se pueden convertir a su forma libre en el curso de la reacción, o en el tratamiento posterior.

Por ser los compuestos (IV) de partida y el compuesto (I') buscado, sus derivados en el grupo carboxilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, todos ellos, compuestos relativamente inestables y que se descomponen fácilmente en el curso de la reacción, se desea efectuar la reacción y el método de aislamiento del producto bajo condiciones suaves.

El compuesto (IV) de partida es nuevo, y se puede preparar según otros métodos expuestos en esta memoria descriptiva.

(C) Otro método alternativo para preparar algunos de los compuestos (I) buscados, sus derivados en el grupo carboxilo o sus sales farma-

céuticamente aceptables está representado por el siguiente esquema:



donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son, cada uno, según se han definido antes, y R<sup>2''</sup> es acilo.

15 La presente reacción se efectúa haciendo reaccionar el compuesto (I''), sus derivados en el grupo carboxi, o sus sales, con un agente de acilación.

Como ejemplo adecuado de acilo para R<sup>2''</sup> también se puede hacer referencia a los ejemplificados para el compuesto (I).

20 Como ejemplo adecuado de derivado en el grupo carboxi del compuesto (I'') también se puede hacer referencia a los ejemplificados para el compuesto (I), y como sales del compuesto (I'') se puede hacer referencia a las ejemplificadas para el compuesto (III).

El compuesto de fórmula (I'') puede ser el isómero sin, isómero anti o una mezcla de ellos.

25 Como agente de acilación a usar para la presente reacción se puede incluir un ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico, y

el correspondiente ácido sulfónico y tio ácido que tienen el grupo acilo antes mencionado como sus restos acilo, y los derivados reactivos de los ácidos antes mencionados. Como derivado reactivo adecuado de los ácidos se puede hacer referencia a los ejemplificados para el compuesto (III).

5 El agente de acilación puede incluir además un éster de ácido isocianico (p.ej. metil-isocianato, fenil-isocianato, etc), éster de ácido isotiocianico (p.ej. metil-isotiocianato, fenil-isotiocianato, etc) y éster de ácido halofórmico (p.ej. cloroformiato de etilo, cloroformiato de bencilo, etc). En este caso, por ejemplo, cuando se usa metil-isocianato como  
10 agente de acilación, se introduce como grupo acilo de R<sup>2''</sup> el grupo metil-carbamilo, y cuando se usa cloroformiato de etilo como agente de acilación se introduce como grupo acilo de R<sup>2''</sup> el grupo etoxicarbonilo.

En la presente reacción, el compuesto (I'') se puede hacer reaccionar de antemano con un compuesto de sililo (p.ej. clorotrimetilsilano, bis(trimetilsilil)acetamida, etc) para dar un derivado de sililo en el  
15 grupo hidroximino o en los grupos hidroximino y carboxi del compuesto (I''), y que luego se puede hacer reaccionar con el agente de acilación.

La presente reacción se efectúa según condiciones de reacción similares a las de la reacción, antes mencionada, del compuesto (II) con  
20 el compuesto (III).

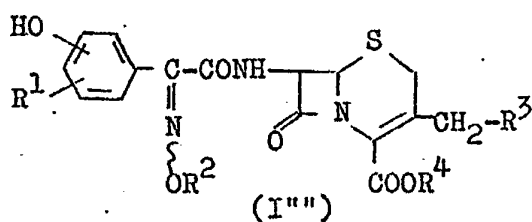
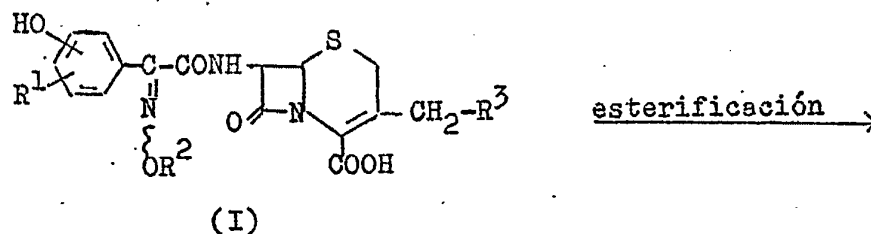
En la reacción del compuesto (I'') con un agente de acilación el isómero sin o anti del compuesto (I'') se puede isomerizar parcial o totalmente según las condiciones de reacción, clase de grupo acilo, etc, y los derivados en el grupo carboxi o sales del compuesto (I'') se pueden  
25 convertir a su forma libre en el curso de la reacción, o en un tratamiento

posterior.

Por ser los compuestos (I'') de partida y el compuesto (I''') buscado, sus derivados en el grupo carboxilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, todos ellos, compuestos relativamente inestables y que se descomponen fácilmente en el curso de la reacción, se desea efectuar la reacción y el método de aislamiento del producto bajo condiciones suaves.

El compuesto (I'') de partida es nuevo, y se puede preparar por otros métodos expuestos en esta memoria descriptiva.

(D): Además, un método alternativo para preparar el compuesto buscado en el que el derivado en el grupo carboxilo es un éster está representado por el siguiente esquema:



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, cada uno, según se han definido antes, y R<sup>4</sup> es un resto éster de un carboxilo esterificado representado por la fórmula -COOR<sup>4</sup>.

La presente reacción se efectúa sometiendo el compuesto (I) o sus sales a esterificación.

Como sal adecuada del compuesto (I) también se puede hacer referencia a las ejemplificadas para el compuesto (III).

Un ejemplo adecuado de  $R^4$  puede incluir un resto éster del éster ejemplificado para el derivado en el grupo carboxi del compuesto (I).

El agente de esterificación a usar en la presente reacción puede ser un compuesto de fórmula:



(VI)

donde  $R^4$  es según se ha definido antes y X es hidroxilo o derivados reactivos del mismo.

Como ejemplo adecuado de derivado reactivo de hidroxilo se puede incluir el halógeno antes mencionado, y similares.

La presente invención se efectúa usualmente en un disolvente tal como dimetilformamida, piridina, triamida hexametilfosfórica u otros disolventes que no afecten adversamente a la reacción.

En el caso de que el compuesto (I) se use en forma de ácido libre, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como los antes mencionados hidróxido de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino, o una base orgánica tal como trialcoholamina, N,N-dialcoholanilina, N,N-dialcoholbencilamina o piridina. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa preferiblemente bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento.

Cuando los compuestos (I), (I') y (I'') buscados así obtenidos son ácidos libres, estos compuestos se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por métodos usuales.

5 Los compuestos (I) buscados de la presente invención presentan gran actividad antibacteriana, e inhiben el crecimiento de un cierto número de microorganismos, incluyendo bacterias gram-positivas y gram-negativas. Para administración terapéutica, los compuestos de cefalosporina según la presente invención se usan en forma de una preparación farmacéutica que contiene dichos compuestos en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, adecuado para administración oral, parenteral o exterior. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, tal como cápsulas, tabletas, grageas, unguentos o supositorios, o en forma líquida tal como soluciones, suspensiones o emulsiones. Si se desea, en las preparaciones anteriores se pueden incluir sustancias auxiliares, agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, tampones, y otros aditivos comúnmente usados.

10 Aunque la dosis de los compuestos variará con y también dependerá de la edad y el estado del paciente, una dosis única media de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg de los compuestos según la presente invención ha resultado ser eficaz para tratar enfermedades causadas por infección bacteriana. En general, se pueden administrar cantidades entre 15 1 mg y aproximadamente 1000 mg o incluso más.

Los compuestos próximamente relacionados con los compuestos de la presente invención se exponen en la OLS alemana 2204060.

25 Ahora, con el fin de mostrar que los compuestos (I) buscados

de la presente invención tienen unas propiedades inesperadamente superiores respecto a los compuestos relacionados anteriores, se muestran a continuación datos de ensayo comparativos sobre la actividad antimicrobiana, entre un compuesto de la OLS alemana 2204060 y algunos compuestos de la presente invención.

5

Compuestos de ensayo

(1) 7-[2-hidroximino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero sin)

10

(2) 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero anti)

(3) 7-[2-hidroximino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]cefalosporanato sódico (isómero sin)

(4) ácido 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15

(5) ácido 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

(6) ácido 7-[2-benzoiloximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

20

(7) ácido 7-[2-etoxicarboniloximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

(8) ácido 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]cefalosporánico (isómero sin)

(9) 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero sin)

25

(10) ácido 7-[2-hidroximino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-

(1 metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Un compuesto expuesto en la OLS alemana

(A) ácido 7-(2-hidroximino-2-fenilacetamido)-3-(5-metil-1,3,4-tiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 Método de ensayo

La actividad antibacteriana in vitro se determinó por el método de dilución al doble en placa de agar, como se describe a continuación.

Una cierta cantidad de un cultivo, realizado durante la noche, de cada cepa de ensayo en caldo de tripticasa-soja ( $10^8$  células viables por ml) se aplicó a un agar de infusión de corazón (agar IC) que contenía concentraciones de antibióticos en gradación, y la mínima concentración inhibidora (MIC) se expresó en términos de  $\mu\text{g/ml}$  tras incubación a  $37^\circ\text{C}$  durante 20 horas.

Resultado del ensayo

Bacterias del ensayo	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	(A)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Sh.flexneri 2a	6,25	0,78	0,78	3,13	0,39	0,39	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56
Sal. Enteritidis	6,25	3,13	1,56	0,78	0,39	0,2	0,39	0,2	1,56	0,78	0,2
Ps.aeruginosa 721	50	25	100	3,13	25	12,5	6,25	12,5	25	25	6,25
E. coli 341	12,5	1,56	0,78	6,25	0,78	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56	3,13
E.pneumoniae 417	12,5	3,13	0,78	3,13	3,13	0,78	0,39	0,39	1,56	0,2	0,39
Pr. mirabilis 525	25	1,56	1,56	0,39	1,56	3,13	0,78	0,39	1,56	0,78	0,2

Como se vé claramente por los anteriores resultados de ensayo, se puede pre-  
bar que los compuestos de la presente invención, caracterizados por tener  
un grupo hidroxilo en el núcleo de benceno, en posición 7 de la molécula,  
muestran actividades antimicrobianas más fuertes contra diversos microor-  
ganismos patógenos, en comparación con la del compuesto semejante anterior.

Los siguientes ejemplos se dan con fines de ilustrar la pre-  
sente invención:

Preparación de los compuestos de partida

Preparación 1

10           1)       Una mezcla de 3-nitro-4-benciloxiacetofenona (40 g), etanol  
del 99% (800 ml) y agua (300 ml) se calentó a 80°C. Se añadió a la mezcla  
sulfuro sódico nonahidratado (80 g), con agitación, durante 1 hora, y lue-  
go se trató a reflujo la mezcla, con agitación, durante 3 horas. La mezcla  
de reacción se concentró a un volumen de 300 ml a 40°C, bajo presión redu-  
cida. Los materiales que precipitaron se recogieron por filtración, se  
15           lavaron con agua y se secaron, dando 3-amino-4-benciloxiacetofenona  
(25,5 g), pf 113 a 114°C.

              2)       Una solución de cloruro de mesilo (6,3 g) en cloruro de meti-  
leno seco (20 ml) se añadió gota a gota, durante 30 minutos, con agitación  
20           y enfriamiento por hielo, a una solución de 3-amino-4-benciloxiacetofenona  
(12 g) y piridina seca (8,0 g) en cloruro de metileno seco (100 ml), y la  
mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reac-  
ción se concentró a 40°C bajo presión reducida, y se añadió al residuo áci-  
do clorhídrico conc., para dar una solución de pH 1. Los precipitados se  
25           recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron, dando 3-mesil-

amino-4-benciloxiacetofenona (15,4 g), pf 124 a 127°C.

3) Una mezcla de 3-cloro-4-hidroxiacetofenona (11,9 g), cloruro de bencilo (9,35 g), carbonato potásico (14,5 g) y dimetilformamida (60 ml) se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras separar el disolvente por destilación, el residuo (18 g) se recristalizó en etanol (160 ml), dando 3-cloro-4-benciloxiacetofenona (13,2 g), pf 110 a 112°C.

10

#### Preparación 2

1) Se añadió polvo de dióxido de selenio (12,6 g), durante 10 minutos, a una solución de 3-cloro-4-benciloxiacetofenona (19,7 g) en piridina seca (100 ml), con agitación, a 100°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. El selenio que precipitó se separó por filtración, y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en agua (150 ml) y la solución se lavó con éter. La solución acuosa se acidificó, bajo enfriamiento, con ácido clorhídrico conc., y se sometió a extracción con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando ácido 3-cloro-4-benciloxifenilglioxílico (15,9 g), pf 134 a 135°C.

15

20

2) Los siguientes compuestos se obtuvieron según una manera similar a la de la Preparación 2-1).

(1) ácido 3-nitro-4-benciloxifenilglioxílico, pf 161 a 164°C

(2) ácido 3-metilamino-4-benciloxifenilglioxílico, pf 165 a

25

167°C (desc.).

### Preparación 3

1) Una mezcla de ácido 3-nitro-4-benciloxifenilglicoxílico (30 g), ácido clorhídrico conc. (90 ml) y ácido acético (120 ml) se agitó durante 3 horas a 100°C. Se añadió a la mezcla de reacción agua de hielo (600 ml) bajo enfriamiento, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua de hielo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recristalizó en una mezcla de benceno:éter:éter de petróleo (2:1:4). Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con benceno y se secaron bajo presión reducida, dando ácido 3-nitro-4-hidroxifenilglicoxílico (19,0 g), pf 139 a 140,5°C.

2) Los siguientes compuestos se obtuvieron según una manera similar a la de la Preparación 3-1).

(1) ácido 3-metilamino-4-hidroxifenilglicoxílico, pf 163 a 165°C.

(2) ácido 3-cloro-4-hidroxifenilglicoxílico, pf 114 a 116°C.

### Preparación 4

1) A una solución de bicarbonato sódico (5,56 g) en agua (200 ml) se añadió, y se disolvió con agitación, ácido 3-hidroxifenilglicoxílico (11 g), bajo enfriamiento. Por otra parte, se añadió clorhidrato de hidroxilamina (4,60 g) a y se disolvió en una solución de bicarbonato sódico (5,56 g) en agua (70 ml), con agitación, a temperatura ambiente. La solución así obtenida se añadió con agitación a la solución antes obtenida, bajo enfriamiento. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y se sometió a un tratamiento de separación con sal. Luego se acidificó la solu-

ción de reacción con ácido clorhídrico, y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó. Una vez separado el disolvente por destilación, el residuo se cristalizó en benceno. Los cristales se recogieron por filtración, obteniendo ácido 2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (6 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3200 - 3350, 1700  $\text{cm}^{-1}$

2) Una mezcla de ácido 3-hidroxifenilglioilico (3,32 g) y solución 1N de hidroxilamina (45 ml) en metanol se trató a reflujo con agitación durante 25 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, El residuo se disolvió en solución acuosa de hidróxido sódico 1N (50 ml), y la solución se lavó con éter, se acidificó con ácido clorhídrico bajo enfriamiento y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró, dando un aceite amarillo. Se añadió benceno al aceite, y se separó el benceno por destilación. El residuo se cristalizó en éter de petróleo, y los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron, dando ácido 2-hidroxilamino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de isómeros sin y anti) (2,9 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

3) Los siguientes compuestos se obtuvieron según una manera similar a la de la Preparación 4-1).

(1) ácido 2-hidroximino-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)acético (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250 - 3350, 1710  $\text{cm}^{-1}$

(2) ácido 2-hidroximino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acético  
(isómero sin), pf 170 a 171,5°C (desc.).

5 (3) ácido 2-hidroximino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético  
(isómero sin), pf 162°C (desc.).

(4) ácido 2-hidroximino-2-(3-metilamino-4-hidroxifenil)acético  
(isómero sin), pf 94 a 95°C (desc.).

Preparación 5

10 1) Se disolvió cloruro de dicloroacetilo (8,14 g) en cloruro de  
metileno (25 ml), y a esta solución se añadió, bajo enfriamiento, ácido  
2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2,5 g) con agitación,  
y luego se agitó la mezcla resultante durante 45 minutos a temperatura am-  
biente. Se añadió éter de petróleo a la mezcla de reacción, y los precipi-  
15 tados se recogieron por filtración y luego se lavaron a fondo con éter  
de petróleo, dando ácido 2-dicloroacetoximino-2-(3-hidroxifenil)acético  
(isómero sin) (3,57 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 1765, 1740  $\text{cm}^{-1}$

20 2) Una mezcla de ácido 2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acético  
(isómero sin) (9,06 g), cloruro de benzoflo (32,25 g) y tetrahidrofurano  
(50 ml) se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la  
mezcla de reacción éter de petróleo a 5°C. Los precipitados se recogieron  
por filtración, se lavaron con éter de petróleo y se secaron, dando ácido  
25 2-benzoiloximino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (11,12 g), pf 140

a 142°C (desc.).

3) Se disolvió cloruro de dicloroacetilo (14,7 g) en cloruro de metileno (50 ml). Se añadió a la solución ácido 2-hidroximino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acético (5,65 g) (isómero sin), con agitación, bajo enfriamiento por hielo. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, tras haber añadido éter (10 ml). Se añadió a la mezcla de reacción éter de petróleo bajo enfriamiento por hielo. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron a fondo con éter de petróleo, dando ácido 2-dicloroacetoximino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (6,1 g), que se usó como material de partida para la siguiente reacción de acilación, sin más purificación.

4) El ácido 2-hidroximino-2-(3-metilamino-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (1,37 g) y cloruro de dicloroacetilo (0,9 g) se trataron según maneras similares a las de la Preparación 5-1) a 5-3), dando ácido 2-dicloroacetoximino-2-(3-metilamino-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (1,9 g), que se usó como material de partida para la siguiente reacción de acilación, sin más purificación.

5) Los siguientes compuestos se obtuvieron según maneras similares a las de la Preparación 5-1) a 5-4).

(1) Acido 2-dicloroacetoximino-2-(4-hidroxifenil)acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1755, 1730  $\text{cm}^{-1}$

(2) Acido 2-dicloroacetoximino-2-(3-hidroxifenil)acético (mezcla de isómeros sin y anti)

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1760, 1730  $\text{cm}^{-1}$

(3) Acido 2-[2-(2-tienil)acetoximino]-2-(3-hidroxifenil)acético (Isómero sin)

5

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1730 - 1740  $\text{cm}^{-1}$

(4) Acido 2-benzoiloximino-2-(4-hidroxifenil)acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

10

3350, 1735, 1725  $\text{cm}^{-1}$

(5) Acido 2-dicloroacetoximino-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 1795, 1705  $\text{cm}^{-1}$

15

(6) Acido 2-dicloroacetoximino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1780, 1700  $\text{cm}^{-1}$

(7) Acido 2-pivaloiloximino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin), pf 123 a 126°C (desc.).

20

#### Ejemplo 1

(A) Una solución mixta de ácido 7-[2-hidroximino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (0,35 g), 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol (92 mg), bicarbonato sódico (203 mg), acetona (5 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 6 horas a 60 a 65°C, manteniendo el

25

valor del pH alrededor de 7. Después se lavó la solución de reacción dos veces con acetato de etilo, se ajustó la capa acuosa a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10%, y se lavó dos veces con éter. Luego se cambió a 2,5 el valor del pH de la capa acuosa, y se sometió a extracción dos veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. Después se separó el disolvente por destilación y el residuo, sustancia amorfa (0,2 g), se pulverizó con éter, se recogió por filtración y se secó, dando ácido 7-[2-hidroxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-defen-4-carboxílico (isómero sin) (90 mg), polvo amarillo claro, pf 152°C (desc.).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1710, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$ ,  $\delta$ )

15

ppm 11,25 (1H, s)

9,57 (1H, d, J=9Hz)

7,43 (2H, d, J=9Hz)

6,80 (2H, d, J=9Hz)

5,85 (1H, dd, J=5,9Hz)

20

5,17 (1H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

3,73 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

El ácido 7-[2-hidroxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-defen-4-carboxílico (isómero sin)

así obtenido se convirtió de manera usual en su sal sódica, dando 7-[2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3250, 1770, 1710, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ )

ppm 7,5 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

6,9 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

5,85 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

10 5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,2 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

3,95 (3H, s)

3,6 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=18\text{Hz}$ )

(B) Los siguientes compuestos se obtuvieron según una manera similar a la del Ejemplo 1 (A).

(1) Acido 7-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$ ,  $\delta$ )

ppm 11,6 (1H, s)

9,6 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

6,7-7,5 (4H, m)

5,85 (1H, dd,  $J=5,9\text{Hz}$ )

25 5,17 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,36 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,96 (3H, s)

3,77 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

5 (2) 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero  
sin)

Espectro I.R. (Mujol)

3200-3500, 1660, 1595 cm<sup>-1</sup>

Espectro de R.M.N. (D<sub>2</sub>O, δ)

10 ppm 6,7-7,5 (4H, m)

5,75 (1H, d, J=5Hz)

5,1 (1H, d, J=5Hz)

4,1 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,91 (3H, s)

15 3,55 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(3) Acido 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (mezcla de  
isómeros sin y anti)

Espectro I.R. (Mujol)

20 3250, 1770, 1710, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo d<sub>6</sub> δ)

ppm 12,0 (1H, s)

11,5 (1H, s)

9,6 (1H, d, J=9Hz)

25 9,0 (1H, d, J=9Hz)

7,0 (8H, m)  
5,8 (2H, m)  
5,15 (2H, m)  
4,3 (4H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
5 3,92 (6H, s)  
3,7 (4H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(4) Acido 7-[2-hidroxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

10 Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1710, 1660 cm<sup>-1</sup>

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo d<sub>6</sub> ∫)  
ppm 11,17 (1H, s)

9,5 (1H, d, J=9Hz)  
15 7,35 (2H, d, J=8Hz)  
6,75 (2H, d, J=8Hz)  
5,8 (1H, dd, J=5,9Hz)  
5,15 (1H, d, J=5Hz)  
4,35 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
20 3,68 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
2,67 (3H, s)

(5) Acido 7-[2-hidroxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

25 3250, 1770, 1710, 1660 cm<sup>-1</sup>

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$   $\delta$ )

ppm 11,13 (1H, s)

9,5 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

9,41 (1H, s)

5

7,3 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

6,7 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

5,72 (1H, dd,  $J=5,9\text{Hz}$ )

5,12 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,38 (2H,  $AB_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

10

3,65 (2H,  $AB_q$ ,  $J=18\text{Hz}$ )

(6) Acido 7-[2-hidroximino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-

-3-(1H-tetrazol-5-il)tiomstil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1770, 1710, 1660  $\text{cm}^{-1}$

15

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$   $\delta$ )

ppm 11,25 (1H, s)

9,5 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

6,38 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,8 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

20

5,81 (1H, dd,  $J=5,9\text{Hz}$ )

5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,30 (2H,  $AB_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

3,68 (2H,  $AB_q$ ,  $J=18\text{Hz}$ )

(7) Acido 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-

25 -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero

Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1770, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$ ,  $\delta$ )

ppm 11,68 (1H, s)

5

9,65 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

6,7-7,5 (4H, m)

5,85 (1H, dd,  $J=5,9\text{Hz}$ )

5,23 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,4 (2H,  $AB_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

10

3,75 (2H,  $AB_q$ ,  $J=18\text{Hz}$ )

2,75 (3H, s)

(8) Acido 7-[2-hidroxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cafein-4-carboxílico (isómero sin)

15

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1770, 1710, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$ ,  $\delta$ )

ppm 11,5 (1H, s ancha)

20

9,57 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

9,5 (1H, s)

6,7-7,45 (4H, m)

5,85 (1H, dd,  $J=5,9\text{Hz}$ )

5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,42 (2H,  $AB_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

25

3,7 (2H,  $AB_q$ ,  $J=18\text{Hz}$ )

(9) Acido 7-[2-benziloximino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

5 3300, 1785, 1740, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$   $\delta$ )

ppm 10,15 (1H, d, J=9Hz)

8,05 (2H, d, J=8Hz)

7,65 (5H, m)

10 6,95 (2H, d, J=8Hz)

6,03 (1H, dd, J=5,9Hz)

5,23 (1H, d, J=5Hz)

4,35 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

15 3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(10) 7-[2-hidroximino-2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato  
(isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

20 3200-3400, 1770, 1660, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $D_2O$ ,  $\delta$ )

ppm 6,6-7,3 (3H, m)

5,8 (1H, d, J=5Hz)

5,15 (1H, d, J=5Hz)

25 4,15 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,93 (3H, s)

3,82 (3H, s)

3,53 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

5 (11) Acido 7- $\sqrt$ 2-hidroximino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)-  
acetamido $\sqrt$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3400, 2300-2500, 1770-1780, 1720, 1665, 1620,  
1540, 1320 cm<sup>-1</sup>

10

Espectro de R.M.N. (D<sub>2</sub>O + NaHCO<sub>3</sub>,  $\delta$ )

ppm 7,96 (1H, d, J=2Hz)

7,50 (1H, dd, J=2,10Hz)

6,66 (1H, d, J=9Hz)

5,79 (1H, d, J=4Hz)

15

5,15 (1H, d, J=5Hz)

4,15 (2H, AB<sub>q</sub>, J=12Hz)

3,97 (3H, s)

3,60 (2H, AB<sub>q</sub>, J=12Hz)

20 (12) Acido 7- $\sqrt$ 2-hidroximino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-  
acetamido $\sqrt$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3400, 1780, 1710, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo d<sub>6</sub>,  $\delta$ )

25

ppm 11,45 (1H, s)

9,65 (1H, d, J=9Hz)

7,45 (1H, s)

7,4 (1H, dd, J=2,9Hz)

7,0 (1H, dd, J=2,9Hz)

5

5,85 (1H, dd, J=5,9Hz)

5,20 (1H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)

4,00 (3H, s)

3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

10

(13) 7-[2-hidroximino-2-(3-mesilamino-4-hidroxifenil)-  
acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato  
(isómero sin)

Espectro I.R. (KBr)

3600, 3400, 3200-3300, 1920-1930, 1770, 1660, 1620,

15

1350, 1150 cm<sup>-1</sup>

Espectro de R.M.N. (D<sub>2</sub>O, δ)

ppm 7,5 (1H, d, J=2Hz)

6,84 (1H, dd, J=2,8Hz)

6,60 (1H, d, J=8Hz)

20

5,70 (1H, d, J=6Hz)

5,00 (1H, d, J=6Hz)

4,3 (2H, d, J=6Hz)

2,25 (3H, s)

(14) Acido 7-[2-benzoiloximino-2-(3-hidroxifenil)ace-  
25 tamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

(isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3400, 1780, 1720-1760, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$   $\int$ )

5

ppm 10,12 (1H, d, J=9Hz)

8,03 (2H, d, J=8Hz)

6,9-7,8 (6H, m)

6,0 (1H, dd, J=5,9Hz)

5,22 (1H, d, J=5Hz)

10

4,3 (2H,  $AB_q$ , J=13Hz)

3,9 (3H, s)

3,71 (2H,  $AB_q$ , J=18Hz)

(15) Acido 7-[2-pivaloiloximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefam-4-carboxílico

15 (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 1760-1780, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $d_6$   $\int$ )

ppm 10,0 (1H, d, J=9Hz)

20

6,9-7,4 (4H, m)

5,9 (1H, dd, J=5,9Hz)

5,18 (1H, d, J=5Hz)

4,31 (2H,  $AB_q$ , J=13Hz)

3,95 (3H, s)

25

3,75 (2H,  $AB_q$ , J=18Hz)

(16) Acido 7-[2-acetoximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

5 3250-3450, 1760-1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $\text{D}_6$ ,  $\delta$ )

ppm 10,0 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

6,9-7,75 (4H, m)

5,92 (1H, dd,  $J=5,9\text{Hz}$ )

10 5,25 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,32 (2H, AB<sub>q</sub>,  $J=13\text{Hz}$ )

3,95 (3H, s)

3,79 (2H, AB<sub>q</sub>,  $J=18\text{Hz}$ )

2,25 (3H, s)

15 (17) 7-[2-hidroximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1750, 1660  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro de R.M.N. (sulfóxido de dimetilo  $\text{d}_6$ ,  $\delta$ )

ppm 11,28 (1H, s)

9,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,64-7,36 (4H, m)

5,60-6,0 (3H, m)

25 5,18 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,30 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,94 (3H, s)

3,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

1,16 (9H, s)

5

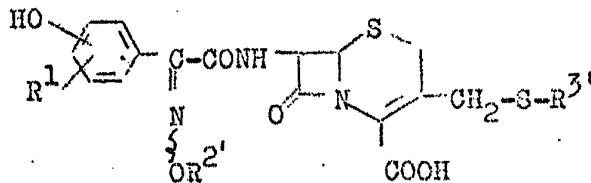
REIVINDICACIONES

10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan  
15 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:

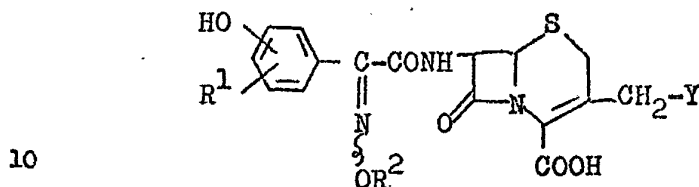
1º.- Procedimiento para preparar un ácido 7-(acetamido  
20  $\alpha, \alpha'$ -disustituido)-3-sustituido-3-cefem-4-carboxílico de fórmula:

20

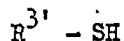


25

donde  $R^1$  es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, nitro, alcoxi inferior o acilamino,  $R^{2'}$  es hidrógeno, alcanóilo inferior, cicloalcano (inferior) carbonilo o aroílo, y  $R^{3'}$  es un grupo heterocíclico que puede tener alcoholo inferior, o sus derivados en el grupo carboxi, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde  $R^1$  es según se ha definido antes,  $R^2$  es hidrógeno o acilo, e Y es un grupo que puede estar sustituido por un grupo  $R^{3'}$  -S-, o sus derivados en el grupo carboxi, o sus sales, con un compuesto de tiol de fórmula:



donde  $R^{3'}$  es según se ha definido antes, o sus sales, y, si es necesario, someter el compuesto resultante a reacción de eliminación de grupo acilo, y, si se desea, convertir el compuesto resultante en sus sales farmacéuticamente aceptables, por el método usual.

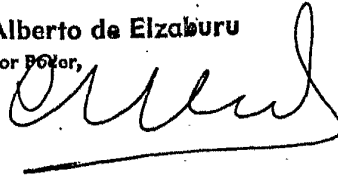
2º.- Procedimiento para preparar un ácido 7-(acetamido  $\alpha, \alpha$ -disustituido)-3-sustituido-3-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-4-carboxílico.

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

Esta Memoria consta de cuarenta y siete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 04. ABR. 1977

P.A. **Alberto de Elzaburu**  
Por Poder,



5

10

15

20

25

29-3-77 MLJ

