

20 JUL. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de Patentes con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | |
|-----------------------|----------------|
| NUMERO | 461.764 |
| FECHA DE PRESENTACION | 19-Agosto-1977 |

A1

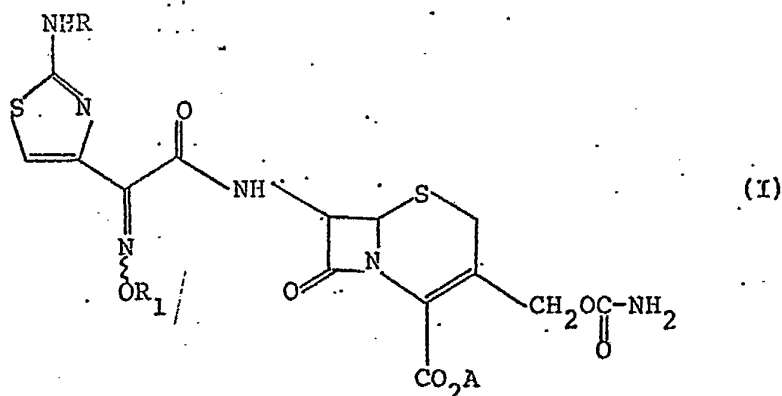
PATENTE DE INVENCION

| | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 76-25326 (parcial) | 20.8.76 | Francia |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | |
| 54 TITULO DE LA INVENCION | | |
| "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 3-CARBAMOILOXIMETIL-7-AMINOTIAZOLILACETAMIDOCEFALOSPORANICO". | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| ROUSSEL-UCLAF | | (1755 E) |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| 35 Boulevard des Invalides, 75007 París, Francia | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Michel Vignau y André Lutz | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ | | (P.- 66.538) |

LPM.

1 La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 3-carbamoyloximetil-7-aminotiazolilacetamidocefalosporánico, de fórmula general I:

5



10

15 en la que R representa un átomo de hidrógeno o una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, R₁ representa un radical alcohol saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, A representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, magnesio o una base orgánica amida, y la línea ondulada significa que la agrupación OR₁

20 se puede hallar en una u otra de las dos posiciones posibles sin o anti.

Como agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, que puede representar R, se pueden citar las agrupaciones terc-butoxicarbonilo, tr

25 tило, bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formilo o ftaloílo.

Entre los valores de R₁ se pueden citar los valores metilo, etilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terc

-butilo, vinilo, propenilo, butenilo, etinilo y propargilo.

30

Entre los valores de A se pueden citar sobre to-

1 do un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio o mag-
nesio; entre las bases orgánicas que pueden estar repre-
sentadas por A se pueden citar la dietilamina, trimetil
amina, trietilamina, metilamina, propilamina, N,N-dimetil
5 etanolamina ó tris-(hidroximetil)-aminometano.

La invención tiene sobre todo por objeto la pre-
paración de los productos de fórmula general I, en la que
el grupo OR_1 está en posición sin.

La invención tiene sobre todo por objeto la pre-
10 paración de los productos de fórmula I, en la que R se --
elige del grupo constituido por las agrupaciones terc-bu-
toxicarbonilo, tritilo, dibencilo, tricloroetilo y carbo-
benciloxi.

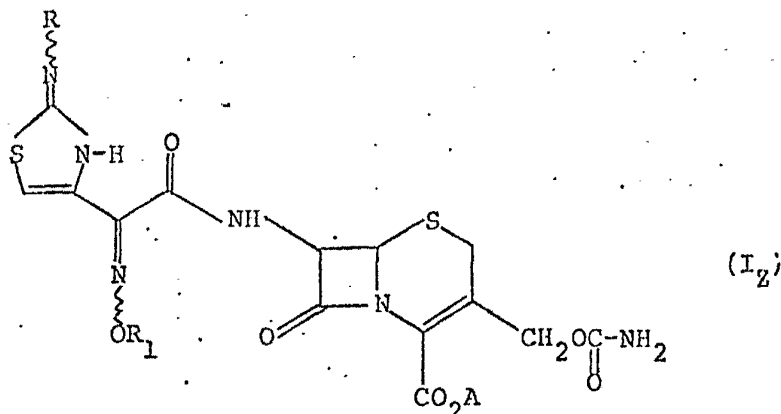
La invención tiene más particularmente por obje-
15 to la preparación de los productos de fórmula I, en la que
R representa un átomo de hidrógeno o un radical tritilo,
 R_1 representa un radical metilo y A representa un átomo
de hidrógeno o de sodio.

Entre los productos de fórmula general I se pue-
20 den citar particularmente el ácido 3-carbamoiloximetil-7-
/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-
em-4-carboxílico, ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino
-4-tiazolil)-2-metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxí-
lico isómero sin, ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino
25 -4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/cef-3-em-4-carboxí-
lico, tal como se obtiene según el procedimiento descrito
en el ejemplo 2, y la sal sódica del ácido 3-carbamoiloxi-
metil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido
/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

30 Se entiende que los productos de fórmula I antes

1. - citados pueden existir:

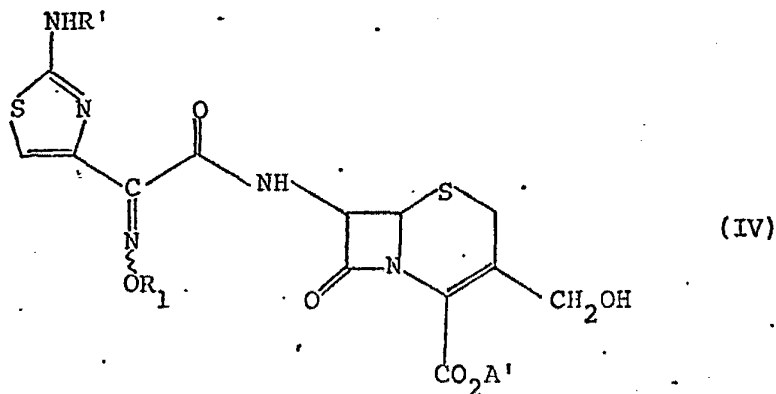
- en la forma indicada por dicha fórmula I;
- o bien en forma de productos de fórmula I_Z:



en la que R, R₁ y A tienen el significado antes citado.

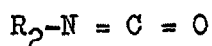
Así, la invención tiene por objeto un procedimiento para preparar productos de fórmula general I, caracterizado porque se trata un producto de fórmula IV:

15



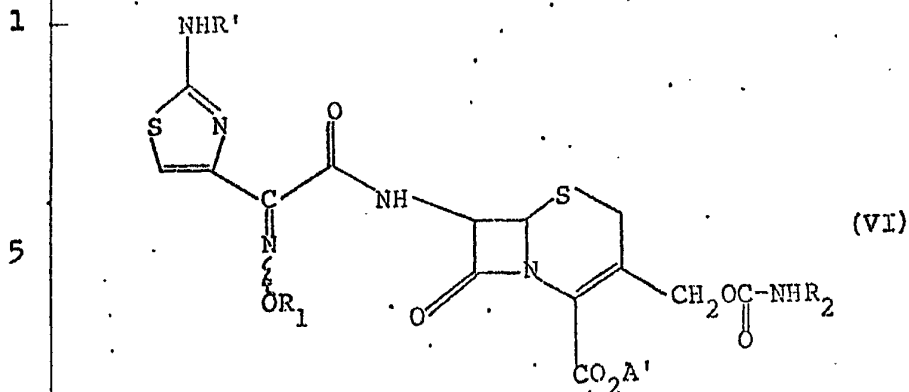
en la que R' representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, A' representa un átomo de metal alcalino y R₁ tiene el significado indicado antes, con un isocianato de fórmula:

25

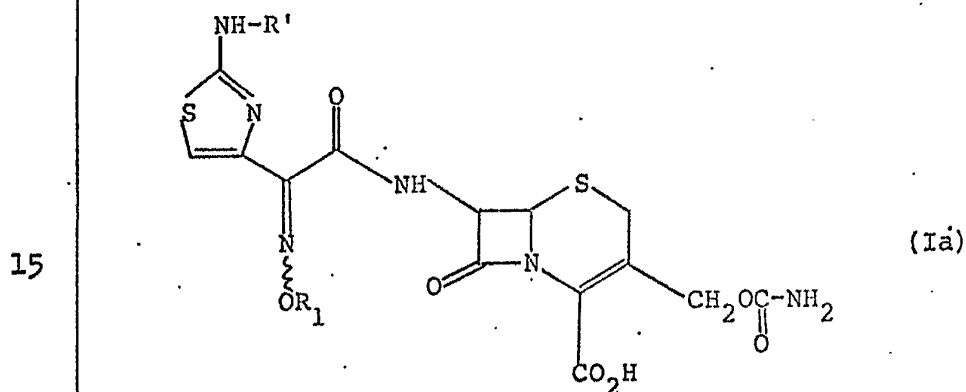


en la que R₂ representa un sustituyente fácilmente eliminable por hidrólisis, para obtener un producto de fórmula VI:

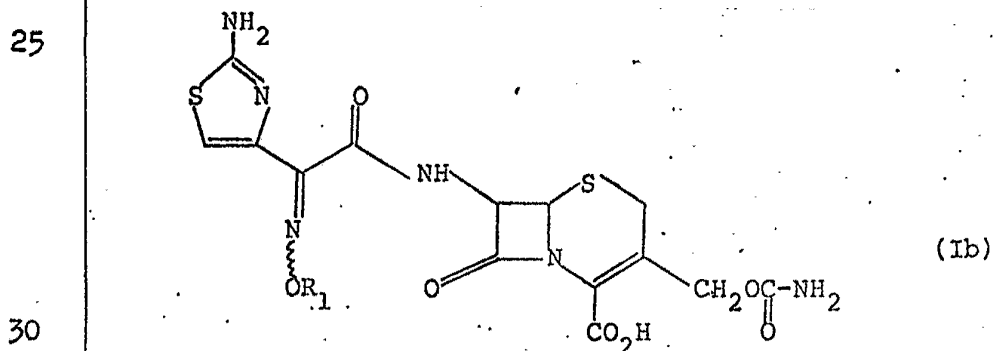
30



10 producto que se trata con un agente de hidrólisis, y luego con un ácido cuando se ha utilizado un agente de hidrólisis básico, para obtener un producto de fórmula Ia:



20 en la que R' tiene el significado antes citado, y correspondiente a un producto de fórmula I en la que R representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, y A representa un átomo de hidrógeno, producto de fórmula Ia que, en su caso, se hidroliza en medio ácido o se hidrogenoliza, para obtener un producto de fórmula Ib:



1 correspondiente a un producto de fórmula I en la que R y A representan un átomo de hidrógeno, y porque, en su caso, se forman sales con los productos de fórmula Ia ó Ib por los métodos usuales.

5 La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento para preparar productos de fórmula I, en la que la agrupación OR_1 está en forma sin, caracterizado porque se utilizan para la realización del procedimiento productos de fórmula IV en los que el grupo OR_1 está en posición sin.

10 En una forma preferida de ejecución del procedimiento, la acción del isocianato de fórmula:



15 sobre el producto de fórmula IV se realiza sobre todo en un disolvente o mezcla de disolventes inertes. Se utiliza preferiblemente cloruro de metileno o cloroformo, pero se pueden utilizar igualmente dimetilformamida, tetrahidrofurano o piridina. Se puede trabajar igualmente en isocianato puro.

20 La hidrólisis del producto de fórmula VI se efectúa luego, preferiblemente, en medio básico, con carbonato ácido sódico en agua. Sin embargo, se puede utilizar carbonato ácido potásico o un carbonato de metal alcalino, en agua o en una mezcla alcohol-agua. Luego se trata preferiblemente la sal obtenida con ácido clorhídrico diluido, para obtener el producto de fórmula Ia. Se puede utilizar igualmente el ácido sulfúrico o fosfórico.

25 Sin embargo, se puede igualmente hidrolizar el producto de fórmula VI en medio ácido, para obtener directamente un producto de fórmula Ia. Entonces se utiliza un

30

1 medio tamponado ligeramente ácido.

Como agente de hidrólisis ácida al que se someten, en su caso, los productos de fórmula Ia, se pueden citar el ácido trifluoroacético, ácido fórmico o ácido acético. Estos ácidos se pueden emplear anhidros o en presencia de agua. Como agente de hidrogenolisis se pueda citar sobre todo el sistema cinc-ácido acético.

De preferencia se utiliza un agente de hidrólisis ácida, tal como el ácido trifluoroacético anhidro o los ácidos fórmico o acético acuosos, para eliminar las agrupaciones terc-butoxicarbonilo o tritilo.

Se utiliza de preferencia el sistema cinc-ácido acético para eliminar el grupo tricloroetilo, y la hidrogenación catalítica para eliminar los grupos bencilo, dibencilo y carbobenciloxi.

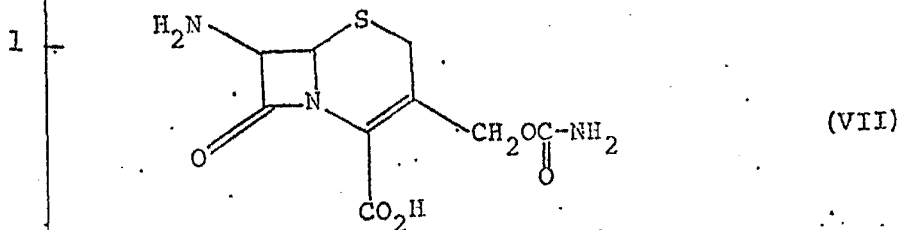
Con los productos de fórmulas Ia y Ib se pueden formar sales según los métodos usuales. La formación de sal se puede obtener, por ejemplo, por acción sobre estos ácidos de una base mineral, tal como, por ejemplo, el hidróxido sódico o potásico o el carbonato o carbonato ácido sódico, o de una base orgánica como la trietilamina.

Esta formación de sal se realiza de preferencia en un disolvente o mezcla de disolventes, tales como agua, metanol, etanol, acetona o dioxano.

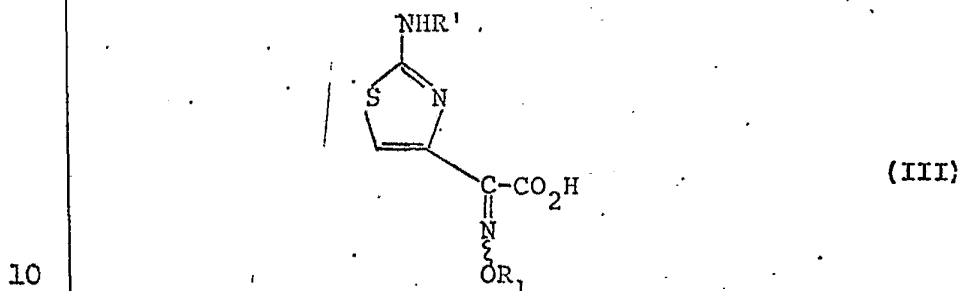
25 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para preparar productos de fórmula I, caracterizado porque se trata un producto de fórmula VII:

30

31077



5 con un ácido de fórmula III:



o con un derivado funcional de este ácido de fórmula III, fórmula en la que R' y R₁ tienen el significado indicado antes, para obtener un producto de fórmula Ia, tal como se ha definido antes, producto de fórmula Ia que, en su caso, según el procedimiento antes descrito, se hidroliza o hidrogenoliza para obtener un producto de fórmula Ib ó productos de fórmula Ia ó Ib con los que se forman sales, en su caso, según los métodos usuales.

15

La invención tiene sobre todo por objeto un procedimiento tal como se ha definido antes, caracterizado -- porque se utilizan para su realización productos de fórmula III, en los que el grupo OR₁ está en la posición sin.

20

En una forma preferida de ejecución del procedimiento se trata el producto de fórmula VII con un derivado funcional del ácido de fórmula general III, tal como el -- cloruro o anhídrido de ácido, pudiendo formarse este último in situ por acción de cloroformiato de isobutilo sobre el ácido. Se pueden utilizar igualmente otros haluros, o incluso otros anhídridos formados in situ por acción de -- otros cloroformiatos de alcohol, de una dialcoholcarbodi-

25

30

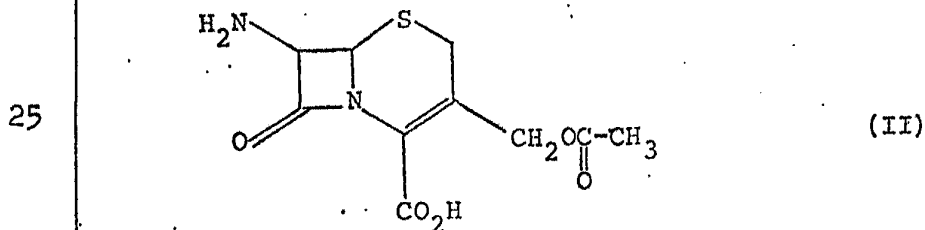
1 imida o de una dicitcloalcoholcarbodiimida, tal como la di
 ciclohexilcarbodiimida. Se pueden utilizar igualmente
 otros derivados de ácidos, tales como la azida de ácido,
 la amida de ácido o un éster de ácido formado, por ejem-
 5 plo, con hidroxisuccinimida, para-nitrofenol ó 2,4-dini-
 trofenol. En el caso de que la reacción se efectúe con
 un haluro de ácido de fórmula general III, o con un anhí-
 drido, se trabaja de preferencia en presencia de un agen-
 te básico.

10 Como agente básico se puede elegir, por ejemplo,
 un carbonato ácido o un carbonato de metal alcalino, o --
 una base orgánica terciaria tal como metilmorfolina, piri-
 dina o una trialcoholamina, tal como trietilamina.

15 La eventual transformación de los productos de
 fórmula Ia en productos de fórmula Ib, así como la even-
 tual formación de sal con los productos Ia y Ib, se reali-
 zan en las mismas condiciones que se han descrito antes.

20 La invención tiene igualmente por objeto un pro-
 cedimiento de preparación caracterizado porque los produc-
 tos de fórmula IV se preparan:

- tratando el ácido 7-aminocéfalosporánico de
 fórmula II:

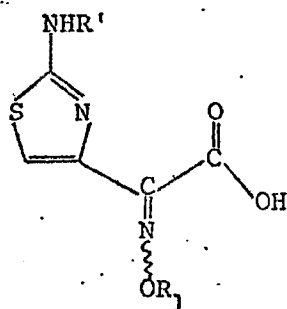


primero con un alcoholato de metal alcalino en un alcohol
 inferior, y luego con un ácido de fórmula III:

30

31077

1



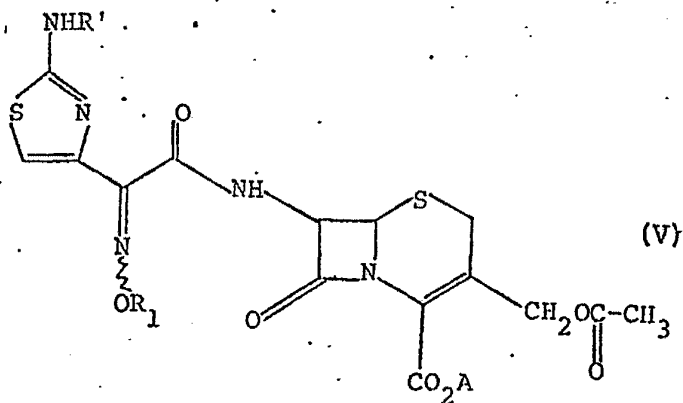
(III)

5

o con un derivado funcional de este ácido de fórmula III, fórmula en la que R' y R_1 tienen el significado antes indicado, para obtener un producto de fórmula IV;

- o bien tratando un producto de fórmula V:

10



(V)

15

en la que A tiene el significado antes indicado, con un alcoholato de metal alcalino en un alcohol inferior, para --
obtener un producto de fórmula IV.

20

La invención tiene sobre todo por objeto un procedimiento tal como se ha definido antes, caracterizado porque se utilizan para su realización productos de partida en los que el grupo OR_1 está en la posición sin.

25

En una forma preferida de ejecución del procedimiento, para obtener los productos de fórmula IV, se trata el producto de fórmula II con metilato sódico en metanol, pero se pueden utilizar igualmente otros alcoholatos de metales alcalinos, tales como el terc-butolato potásico. Se puede utilizar igualmente un alcohol que comprenda de 1 a

30

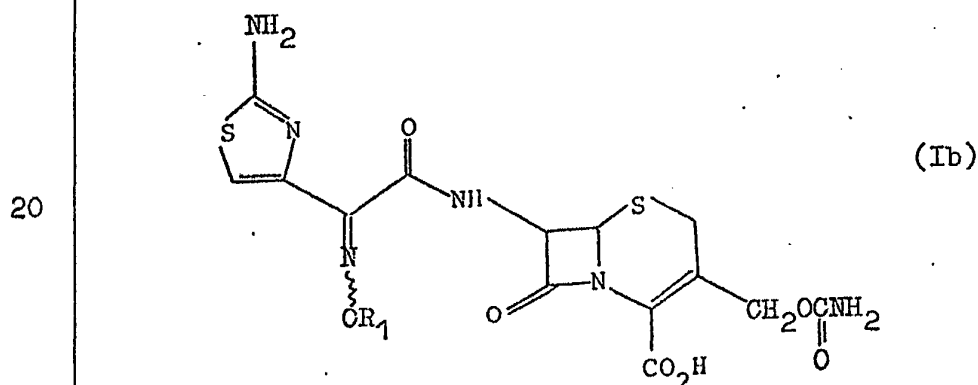
1 - 3 átomos de carbono.

La acción del ácido de fórmula III, o de un derivado funcional de este ácido, sobre el producto de fórmula II se realiza en las mismas condiciones que las descritas antes para la acción del producto de fórmula III sobre el producto de fórmula VII.

El producto de fórmula IV se puede obtener igualmente tratando el producto de fórmula V con un alcoholato de metal alcalino, tal como metilato sódico, en un alcohol que comprenda de 1 a 3 átomos de carbono.

El sustituyente R_2 fácilmente eliminable por hidrólisis se elige preferiblemente del grupo formado por los radicales tricloroacetilo, bencilo, p-metoxibencilo o clorosulfonilo.

15 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para preparar productos de fórmula Ib:

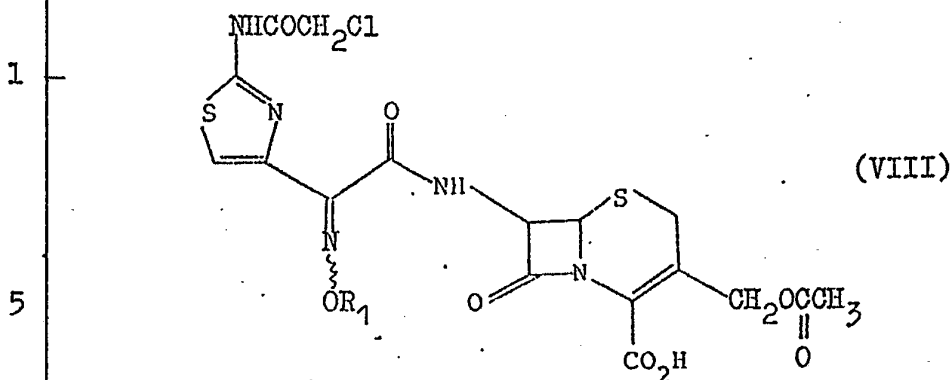


tal como se ha definido antes, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula VIII:

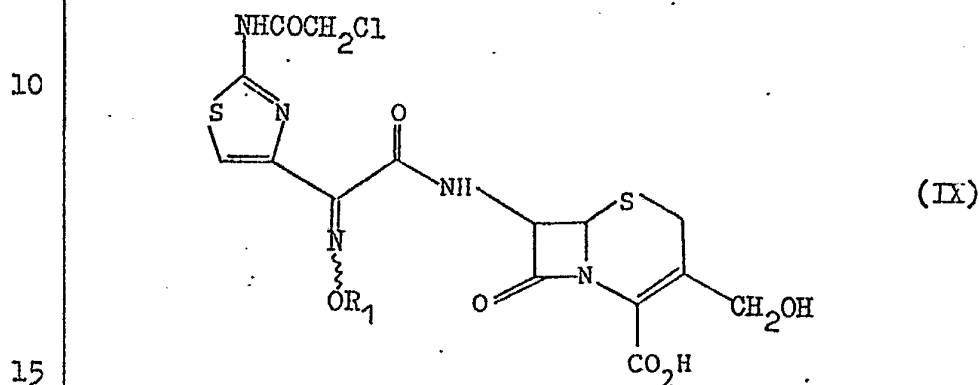
25

30

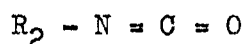
31077



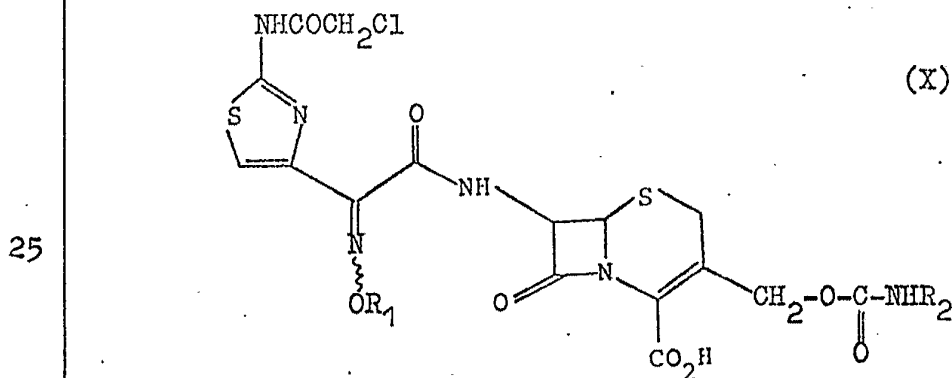
con una enzima de desacetilación, para obtener un producto de fórmula IX:



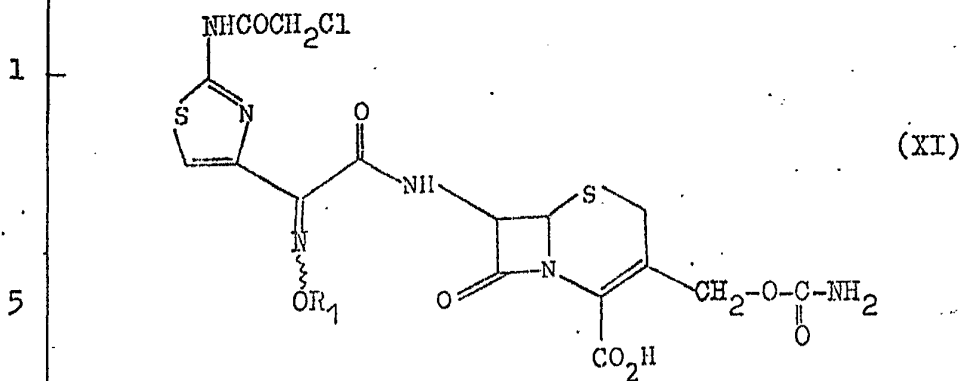
en la que R_1 tiene el significado precedente, producto de fórmula IX que se trata con un isocianato de fórmula:



20 en la que R_2 representa un sustituyente fácilmente eliminable por hidrólisis, para obtener un producto de fórmula X:



30 producto que se trata con un agente de hidrólisis, y luego con un ácido cuando se ha utilizado un agente de hidrólisis básico, para obtener un producto de fórmula XI:



producto que se trata con tiourea, para obtener un producto de fórmula Ib.

10 Los productos de fórmula Ib corresponden a los productos de fórmula I en la que R y A representan un átomo de hidrógeno.

15 La invención tiene sobre todo por objeto un procedimiento tal como se ha definido antes, para preparar productos de fórmula Ib en los que el grupo OR₁ está en posición sin, caracterizado porque se utilizan para la realización del procedimiento unos productos de fórmula VIII en los que el grupo OR₁ está en posición sin.

20 En una forma preferida de ejecución del procedimiento antes descrito, la enzima que se hace actuar sobre el producto de fórmula VIII es una enzima de germen de trigo. Se trabaja de preferencia a una temperatura del orden de 37°C, y a pH próximo a la neutralidad.

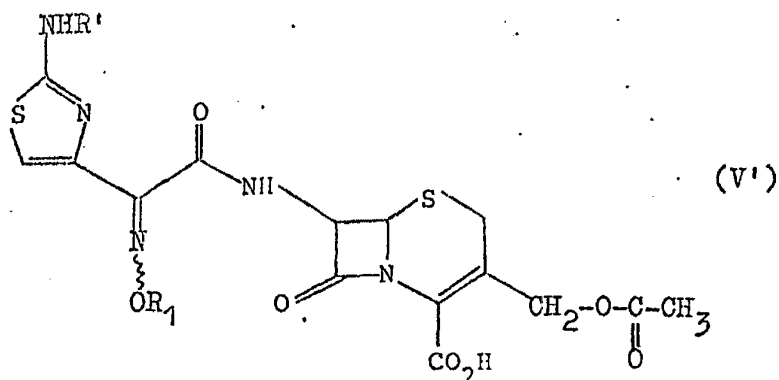
25 La acción de la tiourea sobre el producto de fórmula XI se realiza de preferencia en medio neutro o ácido. Este tipo de reacción está descrito por MASAKI - J.A.C.S. 90, 4508 (1968).

Las otras condiciones operatorias son idénticas a las que se han descrito antes para la preparación de los productos de fórmula I.

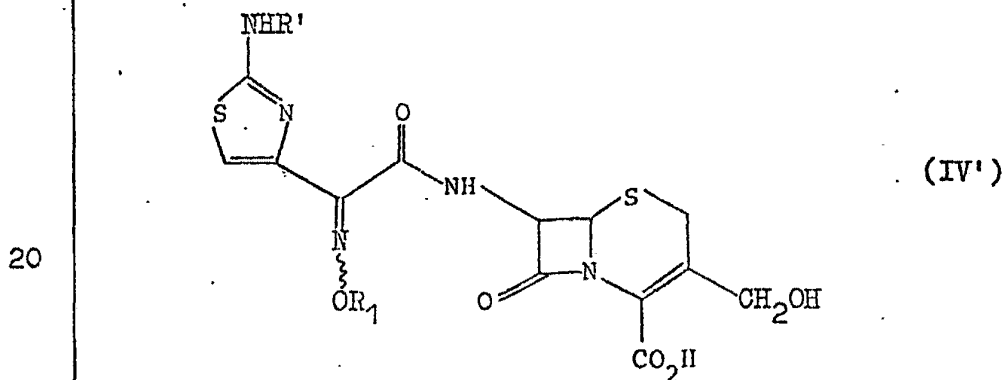
30 En la fórmula R₂-N = C = O, R₂ se elige preferi-

1 - blemente del grupo formado por los radicales tricloroace-
tilo, bencilo, p-metoxibencilo y clorosulfonilo.

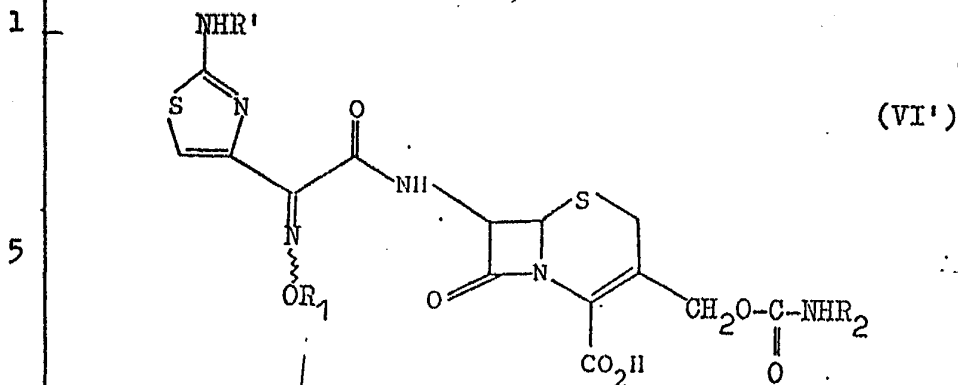
La invención tiene igualmente por objeto un pro-
cedimiento para preparar productos de fórmula I, caracte-
5 rizado porque se trata un producto de fórmula V':



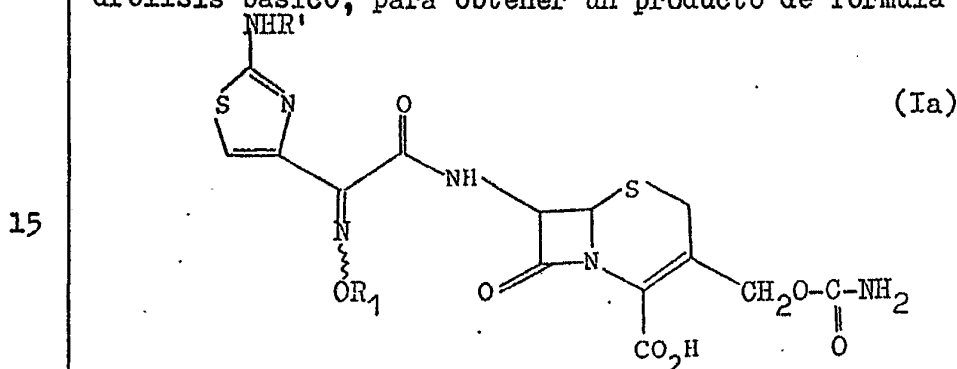
en la que R' y R₁ tienen el significado antes indicado,
con una enzima de desacetilación, para obtener un producto
15 de fórmula IV':



en la que R' y R₁ tienen el significado antes indicado,
producto de fórmula IV' que se trata con un isocianato de
25 fórmula R₂-N = C = O, en la que R₂ representa un sustituyente fácilmente eliminable por hidrólisis, para obtener un producto de fórmula VI':



en la que R', R₁ y R₂ tienen el significado antes indicado, producto que se trata con un agente de hidrólisis, y luego con un ácido cuando se ha utilizado un agente de hidrólisis básico, para obtener un producto de fórmula Ia:



en la que R' y R₁ tienen el significado antes indicado, producto que se hidroliza o hidrogenoliza eventualmente, para obtener un producto de fórmula Ib, productos de fórmula Ia o Ib con los que se forma sal, en su caso, según los métodos usuales.

El sustituyente R' se elige preferiblemente del grupo formado por los radicales terc-butoxicarbonilo, tritilo, bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formilo o ftaloílo.

En la fórmula R₂-N = C = O, R₂ tiene los mismos significados preferibles que antes.

En una forma preferida de ejecución del procedimiento anterior, se trabaja como antes, con una enzima de

1 germen de trigo, a una temperatura del orden de 37°C y a un pH próximo a la neutralidad. En el caso de los productos de fórmula V' se trabaja a una dilución mayor que para los productos de fórmula VIII.

5 La acción del isocianato de fórmula $R_2-N = C = O$ sobre el producto de fórmula IV', y la hidrólisis del producto VI', se realizan en las mismas condiciones que las descritas antes.

10 La eventual transformación de los productos de fórmula Ia a productos de fórmula Ib, así como la eventual formación de sal con los productos Ia ó Ib, se realizan de la misma manera que se ha indicado antes.

15 La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento según se ha definido antes, para preparar productos de fórmula I en los que el grupo OR_1 está en posición *sin*, caracterizado porque se utilizan para la realización del procedimiento unos productos de fórmula V' en los que el grupo OR_1 está en posición *sin*.

20 Los productos de fórmula general I poseen una actividad antibiótica muy buena, por una parte sobre las bacterias gram (+), tales como estafilococos, estreptococos y sobre todo sobre los estafilococos resistentes a la penicilina, y por otra parte sobre las bacterias gram (-), sobre todo sobre las bacterias coliformes, las klebsiella,
25 los proteus y las salmonella.

Estas propiedades hacen aptos a dichos productos farmacéuticamente aceptables para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de enfermedades por gérmenes sensibles, y más en particular en el de estafilococias tales como septicemias de estafilococos, estafilococias ma-
30

1 - lignas de la cara o piel, piodermitis, llagas sépticas o supurantes, ántrax, flemones, erisipelas, estafilococias agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonías, supuraciones pulmonares.

5 Estos productos se pueden utilizar igualmente como medicamentos en el tratamiento de las colibacilosis e infecciones asociadas, en las infecciones por *Proteus*, *Klebsiella* y *Salmonella*, y en otras afecciones provocadas por bacterias gram (-).

10 Entre estos medicamentos se retienen de preferencia los constituidos por los productos de fórmula I en la que el grupo OR_1 está en posición *sin*, así como los productos de fórmula I en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical tritilo, R_1 representa un radical metilo y A representa un átomo de hidrógeno o de sodio.

15 Entre estos se citarán de preferencia:

- el ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
- 20 - el ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero *sin*,
- el ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, tal como se obtiene según el procedimiento descrito en el --
- 25 ejemplo 2, y
- la sal sódica del ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero *sin*.

30 Así, las nuevas oximas de fórmula I se pueden emplear para preparar composiciones farmacéuticas que contie-

1 nen, a título de principio activo, al menos una de dichas oximas.

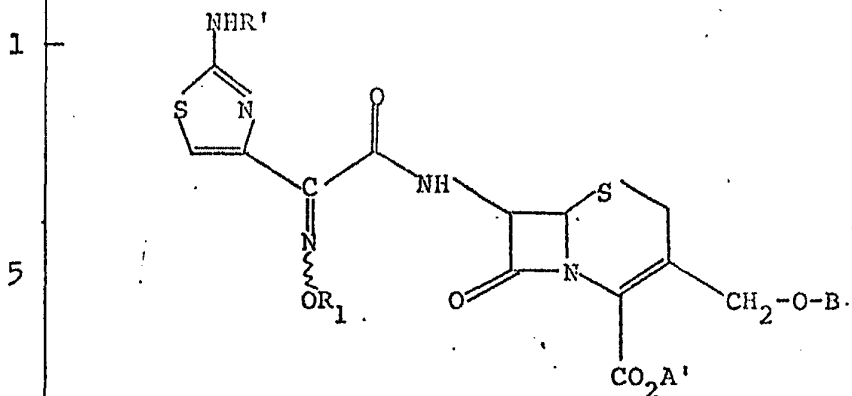
Estas composiciones se pueden administrar por vía bucal, rectal, parenteral, o por vía local en aplicación tópica, sobre la piel y las mucosas.

Pueden ser sólidas o líquidas, y presentarse en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana, como, por ejemplo, comprimidos simples o en forma de grageas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios; preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos se pueden incorporar en ellas con excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulgentes, y conservadores.

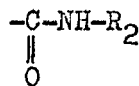
La dosis administrada es variable según la afección tratada, el sujeto en cuestión, la vía de administración y el producto considerado. Puede estar comprendida, por ejemplo, entre 0,250 g y 4 g por día, por vía oral, en el hombre, con el producto descrito en el ejemplo 2, o bien comprendida entre 0,500 g y 1 g, tres veces al día, por vía intramuscular, con los productos descritos en los ejemplos 2 y 5.

La invención permite obtener, a título de productos industriales nuevos útiles para la preparación de los productos de fórmula I:

1/ los productos de fórmula:

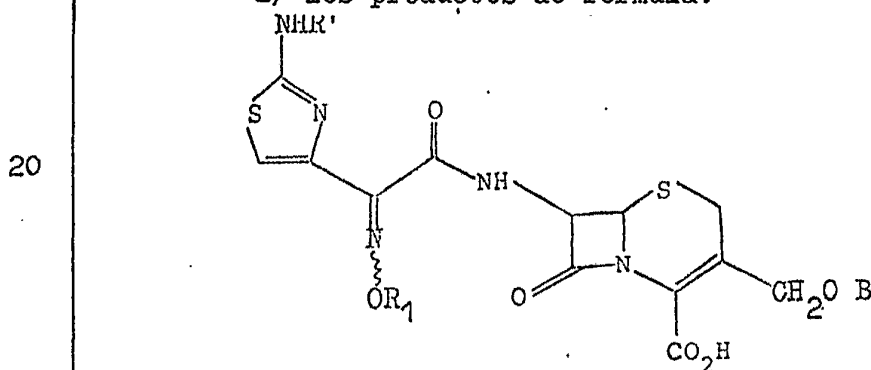


en la que R' representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o hidrogenólisis, A' representa un átomo de metal alcalino, B representa un átomo de hidrógeno o un radical:



en el que R₂ representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis y R₁ representa un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

2/ los productos de fórmula:



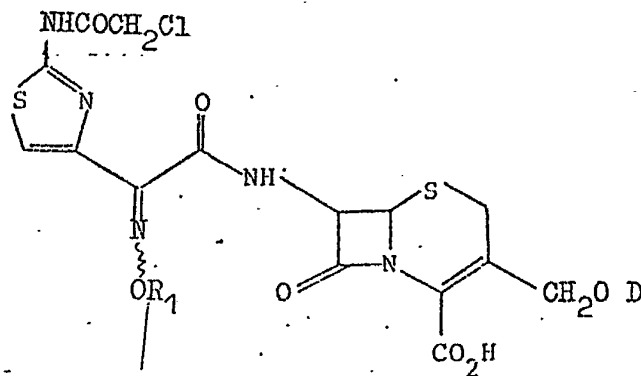
en la que R' representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o hidrogenólisis, R₁ representa un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y B representa un átomo de hidrógeno o un radical $\begin{array}{c} \text{-C-NHR}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, en el que R₂ representa una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis.

30

1

3/ los productos de fórmula:

5



10

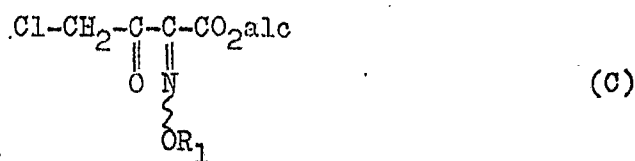
en la que R_1 represente un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y D representa un átomo de hidrógeno o un radical $\begin{matrix} -C-NH-R'_2 \\ || \\ O \end{matrix}$, en el

que R'_2 representa un átomo de hidrógeno o una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis.

15

Los productos de fórmula III se pueden preparar por el procedimiento descrito por la sociedad solicitante en la solicitud nº 76-01834, presentada en Francia el 23 de enero de 1976. Este procedimiento se caracteriza porque se hace actuar tiourea sobre un producto de fórmula C:

20

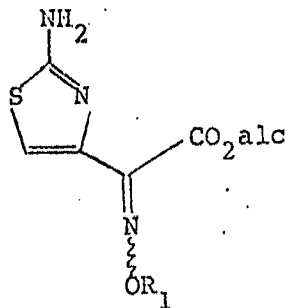


25

en la que R_1 representa un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomo de carbono, y alc representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomo de carbono, para obtener, tras tratamiento con una base tal como acetato potásico, un producto de fórmula D:

30

1

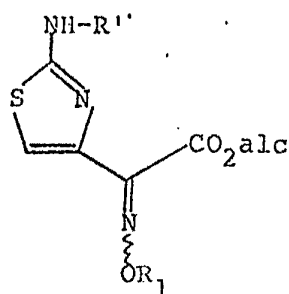


(D)

5

10

producto que se trata con un derivado funcional de una --
agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o
por hidrogenólisis, para obtener un producto de fórmula E:



(E)

15

producto que se trata con una base tal como sosa, y luego
con un ácido tal como ácido clorhídrico diluído, para ob-
tener un producto de fórmula III.

20

Los productos de fórmula VIII están descritos en
la solicitud de patente francesa nº 77-01713. Esta solici-
tud describe igualmente su modo de preparación, que es el
siguiente:

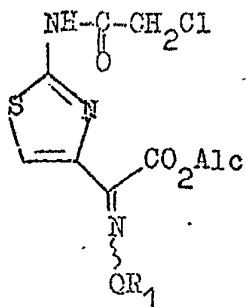
25

Se prepara el producto de fórmula D como antes,
y luego se le trata con un derivado funcional de la agru-
pación cloroacetilo, tal como anhídrido cloroacético o clo-
ruro de monocloroacetilo, para obtener un producto de fór-
mula F:

30

31077

1

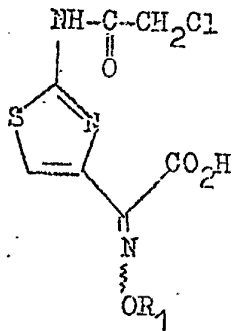


(F)

5

producto que se trata con una base tal como sosa, y luego con un ácido tal como ácido clorhídrico diluido, para obtener un producto de fórmula G:

10

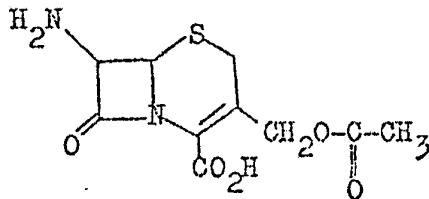


(G)

15

producto de fórmula G que se hace reaccionar con ácido -- 7-aminocefalosporánico, de fórmula:

20



para obtener el producto de fórmula VIII buscado.

25

Se trata preferentemente el ácido 7-aminocefalosporánico con un derivado funcional del producto G. Este derivado puede ser, por ejemplo, el anhídrido formado in situ por acción de cloroforniato de isobutilo, o el cloruro de ácido formado con ayuda de cloruro de tionilo.

30

Los productos de fórmula C que no son conocidos

1 - se pueden preparar a partir del γ -cloro- α -oximinoacetil acetato de etilo, descrito en J. of Medicinal Chemistry 1973, vol. 16, n.º 9, por acción de los haluros o sulfatos de alcoholo correspondientes a R_1 .

5 Un ejemplo de la preparación de un producto de fórmula III se describe en la parte experimental.

La solicitud n.º 76-01834 describe igualmente el modo de preparación de los productos de fórmula V y V'.

10 Este procedimiento se caracteriza porque se trata el ácido 7-aminocefalosporánico con un ácido de fórmula III o un derivado funcional de este ácido, tal como el anhídrido formado in situ, con dicitclohexilcarbodiimida, y luego se forma eventualmente una sal con el ácido obtenido.

15 Un ejemplo de tal preparación está descrito más adelante en la parte experimental.

El producto de fórmula VII está descrito en la solicitud de patente alemana n.º 2.203.653.

20 Se obtienen los productos de fórmulas III, IV, V, VIII o V', en los que el grupo OR_1 está en posición *sin*, cuando la adición de tiourea a los productos C se efectúa:
- en un disolvente acuoso,
- o si se trabaja a temperatura ambiente, en presencia de una cantidad sensiblemente estequiométrica de tiourea, y
25 en un tiempo limitado a algunas horas,
- o reuniendo todas las condiciones anteriores.

Así se obtienen productos de fórmula D que poseen la configuración *sin*, configuración que se puede mantener en el curso de las reacciones siguientes.

30 Unos ejemplos de tales preparaciones de productos

1 de las fórmulas VIII y V' se dan más adelante en la parte experimental.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla.

5 Ejemplo 1: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico

10 Etapa A: Sal sódica del ácido 3-hidroximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico

Se mezclan bajo nitrógeno 85 cm³ de metanol y 1,7 g de sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico. Se lleva la solución a -25°C y se añaden en 2 minutos 380 mg de metilato sódico. Se agita a -20°C durante 4 horas y media, se añaden 126 mg de metilato sódico y se agita durante 4 horas. Se satura el medio con nieve carbónica, y luego se vierte a -20°C en 680 cm³ de éter.

20 Tras una noche en el refrigerador se filtra con succión y se lava con éter. Se obtienen 1,89 g de producto blanco. p.f. = 210 - 230°C, con descomposición.

Etapa B: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico

25 Se mezclan bajo nitrógeno 30 cm³ de cloruro de metileno y 0,75 cm³ de isocianato de tricloroacetilo. Se lleva entre 0 y +5°C, y se añaden en cuatro minutos 1,5 g del producto obtenido en la etapa A.

30 A media introducción se añaden 0,25 cm³ de isocianato de tricloroacetilo, y luego de nuevo 0,25 cm³ al final

1 - de la introducción.

Tras 10 minutos de agitación entre 0 y +5°C se
añade 1 cm³ de metanol y se concentra casi a sequedad, ba-
jo vacío. Se redisuelve en 30 cm³ de metanol y se añade
5 una solución de 915 mg de carbonato ácido sódico en 22,5
cm³ de agua. Se agita 3 horas a temperatura ambiente, se
decanta, se concentra, se acidifica a pH 2 con ácido clor
hídrico normal, se filtra el precipitado con succión, se
lava con agua y luego con éter, se empasta en éter y se
10 seca bajo vacío.

Se obtienen 600 mg de un sólido. p.f. = 210°C
aproximadamente, con descomposición. Rf = 0,28 (acetato
de etilo, etanol, agua 7-2-1).

La sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil
15 -7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetami
do/-cef-3-em-4-carboxílico ha sido preparada como sigue:

2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de
etilo:

Se pone 1 g de γ -cloro- α -metoxiiminoacetilace
20 tato de etilo, 3 cm³ de etanol absoluto y 0,42 g de tiourea
molidas. Se agita a temperatura ambiente aproximadamente
dos horas. Se diluye con 60 cm³ de éter, el clorhidrato
obtenido cristaliza, se agita, se filtra con succión, se la-
va, se seca y se obtienen 685 mg de clorhidrato. Se di-
25 suelven en 4 cm³ de agua a 50°C, se añade acetato potásico
hasta pH 6, y la amina liberada cristaliza. Se enfría, se
filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtie-
nen 270 mg del producto esperado. p.f. = 161°C.

2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato
30 de etilo:

1 4,6 g del producto preparado según la etapa pre-
cedente se disuelven a 30°C en 92 cm³ de cloruro de meti-
leno. Se enfría a -10°C, se añaden 2,9 cm³ de trietilami-
na, se enfría de nuevo hasta -35°C, se añaden en quince
5 minutos 6,1 g de cloruro de tritilo, se deja volver a tem-
peratura ambiente, o sea en total dos horas y media. Se
lava con agua, y luego con ácido clorhídrico 0,5N, y con
acetato sódico en agua. Se seca, se concentra, se recoge
10 en 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 produc-
to esperado. p.f. = 120°C.

Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino
acético:

15 7,01 g del éster obtenido como antes se disuel-
ven en 35 cm³ de dioxano. Se llevan a 110°C en baño de
aceite, y se añaden en cinco minutos 9 cm³ de sosa 2 N, y
se deja treinta minutos a reflujo bajo agitación. La sal
sódica cristaliza. Se enfría, se filtra con succión, se
20 lava con dioxano, y luego con éter, y se obtiene una pri-
mera cantidad de 5,767 g de sal. Se concentran las aguas
madres y se obtiene una segunda cantidad de 1,017 g, o sea
en total 6,784 g de sal.

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

30 Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-/2-
(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido/-cef-3-
em-4-carboxílico:

1 El ácido obtenido como en la etapa precedente,
a partir de 153,6 g de sal sódica, se disuelve en 450 cm³
de cloruro de metileno bajo atmósfera inerte. Se enfría
con un baño de hielo. A +5°C se añaden 36 g de dicitclohe
5 xilcarbodiimida. Se agita 40 minutos a +5°C y 30 minutos
a +20°C. Se filtra con succión la dicitclohexilurea preci-
pitada. Se enfría entre -10°C y -15°C la solución prece-
dente, y se introduce una solución a -10°C de 40,8 g de
10 ácido 7-aminocefalosporánico en 600 cm³ de cloruro de me-
tileno y 41 cm³ de trietilamina. Se deja volver a tempe-
ratura ambiente, se agita, se lava dos veces con ácido --
clorhídrico normal y tres veces con agua. Se seca, se con-
centra, se recoge en acetato de etilo, y se evapora a se-
quedad. El producto se disuelve en 350 cm³ de dioxano y
15 se añaden lentamente 350 cm³ de éter, y luego 33 cm³ de
dietilamina, se agita 20 minutos, se filtra, se concentra
el filtrado y se añaden aproximadamente 2,5 litros de éter.
Se agita y se filtra con succión, y se obtienen 110,3 g de
la sal esperada.

20 El γ -cloro- α -metoxiiminoacetilacetato de etilo
utilizado como partida de esta preparación se ha preparado
como sigue:

Se ponen 22,5 g de γ -cloro- α -oxiiminoacetilace-
tato de etilo en 100 cm³ de cloruro de metileno.

25 Se pone sobre un baño de hielo, y se añade len-
tamente, con agitación, una solución fresca de diazometano
(a 21,6 g/l), o sea 275 cm³. Se deja cinco minutos en con-
tacto, y se destruye el exceso de diazometano con un poco
de alúmina. Se concentra, y luego se purifica por elución
30 sobre sílice con cloruro de metileno. Se obtienen 11,93 g

1 del producto esperado.

Ejemplo 2: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico

5 Se mezclan 500 mg del producto obtenido en el ejemplo 1 y 5 cm³ de ácido acético al 8% en agua. Se agita dos horas y media a 50°C, se enfría a temperatura ambiente, y se precipita por adición de 40 cm³ de éter.

Se filtra con succión, se aclara con éter y se obtienen 290 mg de sólido crema impuro.

10 Se ponen en solución 270 mg del producto precedente en 4 cm³ de ácido acético al 8% en agua.

Se añaden 4 cm³ de acetato de etilo, se filtra, se lava con una mezcla de ácido acético al 8% en agua-acetato de etilo (1-1), y se agita el filtrado con 270 mg de sílice. Tras filtración y lavado se precipita por adición de éter, se filtra con succión y se lava con éter. Se obtienen 136 mg de producto. p.f. > 260°C.

Rf = 0,35 (acetato de etilo-etanol-agua 6-2-2).

20 Ejemplo 3: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico

EtapA A: Sal sódica del ácido 3-hidroximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico:

25 a) Se mezclan bajo nitrógeno 15 cm³ de metanol seco y 272 mg de ácido 7-aminocefalosporánico. Se lleva a -20°C y se añaden en tres veces 136 mg de metilato sódico. Se agita 7 horas y media a -15°C, y luego se utiliza el producto inmediatamente en la continuación de la síntesis;

30

1 b) Se introduce 1 g de sal sódica del ácido 2-
(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético en 8 cm³
de cloruro de metileno, 1 cm³ de éter y 4 cm³ de ácido
5 clorhídrico normal. Se agita hasta disolución, se decanta
y se vuelve a extraer con cloruro de metileno. Se lava
con agua, se seca y se evapora a sequedad.

El producto obtenido se vuelve a disolver en 4
cm³ de cloruro de metileno seco, se añaden 235 mg de di-
ciclohexilcarbodiimida, se agita 30 minutos a temperatura
10 ambiente, se filtra con succión la diciclohexilurea formada,
y se aclara con cloruro de metileno;

c) La solución preparada en b) se añade al medio
a), previamente saturado de nieve carbónica. Se agita
30 minutos a -15°C, y luego se deja durante la noche a
15 +5°C. Se precipita el producto por adición de éter isopropílico.
Se obtienen 800 mg de producto idéntico al obtenido en la etapa A del ejemplo 1.

Etapa B: Acido 3-carbamoiioximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/cef-3-em-4-carboxílico

20 Se trabaja como en la etapa B del ejemplo 1, para obtener el producto esperado.

Ejemplo 4: Acido 3-carbamoiioximetil-7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico

25 El ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético obtenido como se ha descrito antes, a partir de 1,81 g de su sal sódica, se disuelve en 20 cm³ de cloroformo seco; se añaden 0,48 g de diciclohexilcarbodiimida y se agita 45 minutos a temperatura ambiente. Se filtra
30 con succión la urea formada, se enfría a -10°C y se añade

1 una solución de 0,5 g de ácido 3-carbamoiloximetil-7-amino
cef-3-em-4-carboxílico en 8 cm³ de cloroformo y 0,5 cm³
de trietilamina.

Tras una noche a +5°C, la mezcla se somete a ex-
5 tracción con ayuda de una solución de bicarbonato al 4%.
La solución acuosa se lava con éter, se acidifica luego a
pH 2, se filtra con succión el precipitado, se lava con
agua y con éter, se seca y se obtiene un producto idéntico
al obtenido en el ejemplo 1.

10 Ejemplo 5: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin

Etapa A: Acido 3-hidroximetil-7-/2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,
15 isómero sin

Se mezclan 240 cm³ de agua destilada a 37°C y 40
g de germen de trigo desengrasado. Se agita 30 minutos a
37°C, se centrifuga a +5°C y se obtiene un producto que so-
brenada, de 205 cm³, a pH 6,6. Se introducen por otra par-
20 te, en 96 cm³ de agua destilada, 1,6 g de ácido 3-acetoxi-
metil-7-/2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-
acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin. Se obtie-
ne una suspensión a pH 4,3, que se vuelve a llevar a pH
6,7 por adición de 11,9 cm³ de potasa 0,2N. La solución
25 queda límpida.

Se introducen bajo agitación, a 37°C y en atmós-
fera de nitrógeno, 192 cm³ de la solución enzimática fres-
ca antes descrita, y luego la solución de ácido a pH 6,7
precedente. El pH se mantiene a 6,5 por adición automáti-
ca de potasa 0,2N. Se sigue la reacción por cromatografía
30

1 en capa delgada. Se detiene la reacción al cabo de 4 ho-
ras, se centrifuga a $+5^{\circ}\text{C}$, se tritura el residuo del fon-
do con 19 cm^3 de agua helada, y luego se centrifuga a 5°C
5 durante 30 minutos. Lo que sobrenada se reúne y concen-
tra a 67 cm^3 . Se añaden 168 cm^3 de acetona para precipi-
tar las proteínas, se filtra, y se lava por empastado con
3 veces 16 cm^3 de una solución de agua-acetona (1-2,5).
Se reúnen filtrado y aguas de lavado, y se añaden 640 mg
de negro de humo, se agita 1 hora a temperatura ambiente
10 y luego se filtra, se lava con una mezcla agua-acetona,
se unen las aguas de lavado y el filtrado, se concentra al
baño maría, luego se añaden 5 cm^3 de ácido fórmico, y hay
cristalización. Se guarda durante una noche a 5°C y se
15 filtran con succión los cristales, se lava con agua y se
obtienen $76,1\text{ g}$ del producto esperado, que se recristaliza
como sigue:

Se añaden $727,4\text{ mg}$ del producto antes obtenido
a 28 cm^3 de agua destilada. Se añaden 134 mg de carbonato
ácido sódico, se agita, se separa lo insoluble, se añaden
20 50 mg de carbonato ácido sódico, se agita 15 minutos, se
añaden 142 mg de negro de humo, se agita 30 minutos a tem-
peratura ambiente, se filtra, y se lava con 3 veces 2 cm^3
de agua. Se reúnen las aguas de lavado y el filtrado, se
añade 1 cm^3 de ácido acético y luego $0,5\text{ cm}^3$ de ácido fór-
25 mico, y el producto cristaliza lentamente. Se filtra con
succión, se lava con agua destilada y se obtienen $635,9\text{ mg}$
de producto, tras secado.

$[\alpha]_D = +63,4^{\circ}$ al 0,5% en carbonato ácido sódico 0,5M.

RMN (SODM 60 MHz) $7,48\text{ p.p.m.}$ protón del ciclo tiazólico,
30 $3,91\text{ p.p.m.}$ metoxilo de la oxima, $4,28\text{ p.p.m.}$ metileno de

1 la agrupación $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Etapa B: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

5 Se mezclan 1,56 g de ácido 3-hidroximefil-7-/2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, preparado en la etapa A, 18 cm³ de piridina y 60 cm³ de tetrahidrofurano. Se llevan a -25°C y se añaden de una vez 3 cm³ de isocianato de tricloroacetilo. La temperatura sube a -18°C y luego vuelve a bajar. Entonces se vierten 600 cm³ de una solución saturada de carbonato ácido sódico en agua, diluida a la mitad. Se agita a temperatura ambiente, y se extrae con 4 veces 25 cm³ de acetato de etilo. Se lava cada extracto con 125 cm³ de una solución de carbonato ácido sódico saturado y diluida a la mitad. Se reúnen todas las fases acuosas básicas, se llevan a neutralidad con ayuda de ácido clorhídrico 2N, se extrae con dos veces 250 cm³ de acetato de etilo, se lava con ayuda de una solución saturada de cloruro sódico y se vuelve a extraer con tetrahidrofurano y se lava de nuevo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua salada, se seca, se evapora bajo presión reducida, se tritura la goma obtenida con éter, se agita a temperatura ambiente, se filtra con succión, se --
15
20
25 aclara, se seca y se obtienen 1,020 g de polvo blanco, --
p.f. = 246°C (descomposición, Rf = 0,37 (acetato de etilo-ácido acético-agua 80-15-5).

Etapa C: Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

30

1 Se introducen 950 mg del producto obtenido en la etapa B precedente y 171 mg de tiourea en 2 cm³ de agua destilada. Se pone en un baño de hielo y se introducen en varias veces 190 mg de carbonato ácido potásico.

5 Se deja volver a temperatura ambiente y se deja 5 horas 30 minutos bajo agitación, y luego se añaden 6,7 cm³ de agua y se añade ácido fórmico hasta neutralidad. Se tritura en un baño de hielo, se filtra con succión, se aclara con 3,8 cm³ de agua con 10% de ácido fórmico, se recoge en 5,7 cm³ de agua, se mantiene en hielo y se añade --

10 trietilamina de manera que se tenga una buena solubilización. Se añaden 0,6 cm³ de ácido fórmico, se filtra con succión con ayuda de 2 veces 3,8 cm³ de agua con 10% de ácido fórmico, y se elimina una goma parda oscura. Se --

15 reúnen las fases acuosas, se tratan con 10,25 g de sulfato amónico, se filtra con succión el precipitado, se empaستا con agua, y luego con éter, se seca y se obtiene una primera cantidad de 470 mg. Saturando las aguas madres con sulfato amónico se obtiene una segunda cantidad de 52

20 mg.

El producto se purifica como sigue:

Se agitan 2 horas a temperatura ambiente 46 mg de producto bruto que contiene ácido fórmico y 0,12 cm³ de etanol absoluto con 0,1 milimoles de piridina. Se filtra con succión,

25 se aclara con etanol absoluto, se seca y se obtienen 32 mg de polvo blanco purificado.

RMN (60 MHz, SODM) p.p.m.: 6,75 protón del ciclo tiazol, 6,58: OCO NH₂.

30 El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxi

1 lico, isómero sin, utilizado como partida en el ejemplo 1, ha sido preparado como sigue:

2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetato de etilo, isómero sin

5 Se mezclan 1 g de γ -cloro- α -metoxiiminoacetil acetato de etilo (separado como se ha indicado en el ejemplo 1), 3 cm³ de etanol absoluto y 0,42 g de tiourea molida. Se agita a temperatura ambiente aproximadamente dos horas. Se diluye con 60 cm³ de éter, el clorhidrato obtenido
10 cristaliza; se agita, se filtra con succión, se lava, se seca y se obtienen 685 mg de clorhidrato. Se disuelven en 4 cm³ de agua a 50°C, se añade acetato potásico hasta pH 6, y la amina liberada cristaliza. Se enfría, se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen
15 270 mg del producto esperado. p.f. = 161°C.

2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetato de etilo, isómero sin:

Se mezclan 45,8 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetato de etilo, isómero sin, en 200 cm³ de
20 cloruro de metileno. Se destilan 20 cm³ de ello para secar, se enfría a 10°C y se añaden 50 cm³ de piridina. Se añaden 41 g de anhídrido monocloroacético y se calienta -- ligeramente hasta disolución. Se deja seis horas a 20°C bajo nitrógeno, se añaden 5 cm³ de agua, se agita y se --
25 vierte en 300 cm³ de ácido clorhídrico 2N helado. Se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, con carbonato ácido sódico, con agua, se seca, se pasa por carbono activo, se concentra y se añaden 300 cm³ de éter isopropílico. El producto cristaliza. Se concentra hasta
30 obtención de una pasta espesa, se hiela, se filtra con suc-

1 -ción, se lava con éter isopropílico, se seca y se obtienen 45,4 g de producto. p.f. = 113°C.

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

5 p.f. = 118°C.

Acido 2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acético, isómero sin

Se introducen 46 g del producto obtenido en la etapa precedente en 230 cm³ de etanol absoluto. Se añaden a 20°C bajo nitrógeno 30 cm³ de lejía de sosa pura. El producto se disuelve, y la sal sódica comienza a cristalizar, y luego se forma una masa en el medio. Tras dieciseis horas se filtra con succión y se lava con etanol. La sal obtenida se disuelve en agua, se hiela, se añaden 100 cm³ de ácido clorhídrico 2N, se satura con cloruro sódico, y se extrae con acetato de etilo que contiene 10% de etanol. Se seca, se pasa por carbono activo, se destila bajo vacío, se arrastra el agua con benceno, se recoge en cloruro de metileno, se destila a sequedad, se recoge con cloruro de metileno, se hiela, se filtra con succión, se lava con cloruro de metileno, se seca y se obtienen 34,5 g del producto esperado. p.f. = 200°C aproximadamente. Se purifica el producto por recristalización en una mezcla acetona-éter isopropílico.

25 Análisis: C₈H₈O₄N₃ClS = 277,68

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

S% 11,55

Hallado: 34,8 2,8 14,8 12,6

11,5

30

31077

1 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-
2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isóme-
ro sin

Se introducen 15,3 g del producto obtenido en
 5. la etapa precedente en 80 cm³ de cloruro de metileno. A
 50°C se añaden 8 cm³ de trietilamina. A 0°C, bajo nitróge-
 no, se introducen 3,8 cm³ de cloruro de tionilo y 26 cm³
 de cloruro de metileno. Se deja quince minutos a 0°C, y
 luego se añaden 7 cm³ de trietilamina. Se introducen a
 10 0°C bajo nitrógeno 13,6 g de ácido 7-aminocefalosporánico
 en 100 cm³ de cloruro de metileno y 14 cm³ de trietilamina.
 Se deja subir a 20°C y luego se agita una hora. Esta so-
 lución se destila a sequedad bajo vacío hacia 30-35°C. Se
 disuelve el residuo en 250 cm³ de agua, se pasa por carbo-
 15 no activo, se añaden 50 cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se
 filtra con succión el precipitado, y se lava con agua. El
 producto bruto obtenido se pone en suspensión en 80 cm³ de
 etanol. A +5°C se añaden 7 cm³ de trietilamina. Se aña-
 den de una sola vez, con agitación, a +5°C, 15 cm³ de áci-
 20 do sulfúrico 4N, y el producto cristaliza. Tras quince mi-
 nutos se filtra con succión, se lava con etanol por empas-
 tado y luego con éter, se seca bajo vacío y se obtienen
 18,6 g del producto esperado. $\alpha_D^{20} = +26^\circ \pm 1^\circ$ (1% en
 dimetilformamida).

25 Ejemplo 6: Sal sódica del ácido 3-carbamoiloximetil-7-/2-
(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-em-
4-carboxílico, isómero sin

Se introducen 92 mg de ácido 3-carbamoiloximetil-
 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-
 30 3-em-4-carboxílico, isómero sin, preparado en el ejemplo 5,

1 - en 0,2 cm³ de agua destilada. Se añaden en pequeñas can-
 tidades 12 mg de carbonato ácido sódico. La solución se
 solubiliza progresivamente. Se recoge en 2,4 cm³ de ace-
 5 tona y se tritura. Se observa una formación de goma que
 se decanta y que se recoge con 2,4 cm³ de acetona, se tri-
 tura y se agita 10 minutos a temperatura ambiente. Se ob-
 tiene la fracción A. Se añaden 2,4 cm³ de acetona a las
 aguas madres, se tritura y se agita 10 minutos a tempera-
 tura ambiente. Así se obtiene la fracción B. Se reúnen
 10 A y B y se empasta sucesivamente con 0,2 cm³ de etanol,
 0,2 cm³ de éter isopropílico y 0,2 cm³ de acetona. Se po-
 ne en el desecador hasta peso constante, y se obtienen 65
 mg de un polvo blanco-crema. p.f. > 272°C.
 Rf. = 0,16 (eluyente: acetato de etilo-ácido acético-agua:
 15 80-15-5).

Ejemplo 7:

Se ha preparado una preparación para inyección de fórmula:

- Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-
 20 tiazolil)-2-metoxiimino)-acetamido/-cef-3-
 em-4-carboxílico 500 mg
- Excipiente acuoso estéril, c.s.p. 5 cm³

Ejemplo 8:

25 Se han preparado cápsulas de gelatina que res-
ponde a la fórmula:

- Acido 3-carbamoiloximetil-7-/2-(2-amino-4-
 tiazolil)-2-(metoxiimino)-acetamido/-cef-3-
 em-4-carboxílico 250 mg
- Excipiente, c.s. para una cápsula de gela-
 30 tina acabada con 400 mg

1 - Ejemplo 9:

Se ha preparado una preparación para inyección de fórmula:

- 5 - Sal sódica del ácido 3-carbamoiloximetil-7-
/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-ace
tamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin . . . 500 mg
- Excipiente acuoso estéril, c.s.p. 5 cm³

Ejemplo 10:

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

- Sal sódica del ácido 3-carbamoiloximetil-7-
/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(metoxiimino)-ace
tamido/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin . . . 250 mg
- 15 - Excipiente, c.s. para una cápsula de gela-
tina acabada con 400 mg

20

25

30

1

REIVINDICACIONES

5

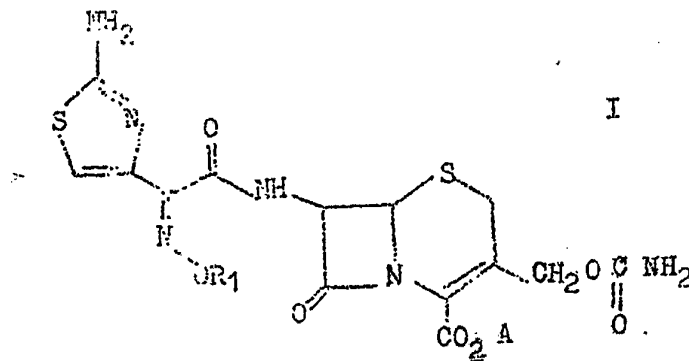
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

10

1A.- Procedimiento para preparar oximas derivadas del ácido 3-carbamiloximetil-7-aminotiazolilacetamidocefalosporánico de fórmula general I

15



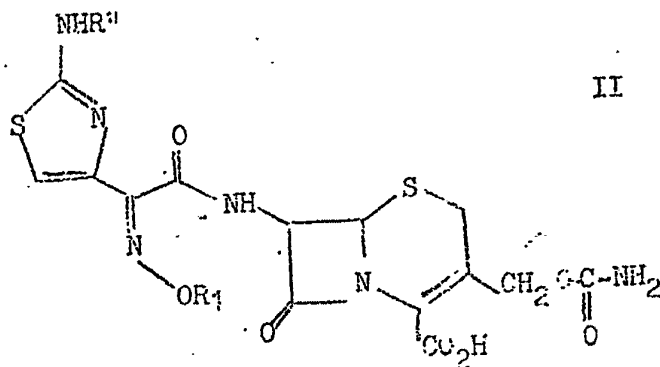
20

isómero sin, en la que R_1 representa un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada, caracterizado porque se trata un producto de fórmula II

25

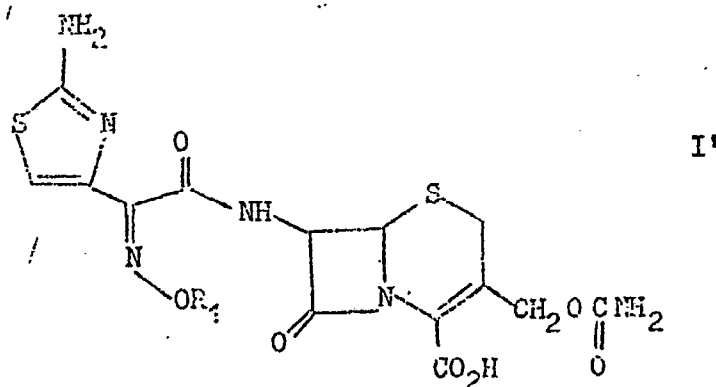
30

31077



10 isómero sin, en la que R'' representa o bien R', siendo R' una agrupación fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o hidrogenolisis, o bien R'' representa un radical cloroacetilo y R₁ tiene el significado indicado antes, sea, cuando R'' representa R', con un agente de hidrólisis ácida o con

15 un agente de hidrogenolisis, sea, cuando R'' representa un radical cloroacetilo, con tiurea, para obtener un producto de fórmula I'.



isómero sin, que corresponde a los productos de fórmula I en la cual A representa un átomo de hidrógeno, productos de fórmula I' que se salifican si se desea, según los métodos usuales, para obtener los productos de fórmula I en la cual A representa un equivalente de metal alcalino, alcalino-té-

1 rreo, magnesio o una base orgánica aminada.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se pone en ejecución a partir de productos de fórmula II en la cual R" representa R'.

5 3ª.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 3-CARBAMOILOXIMETIL-7-AMINOTIAZOLILACETAMIDOCEFALOSPORANICO".

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

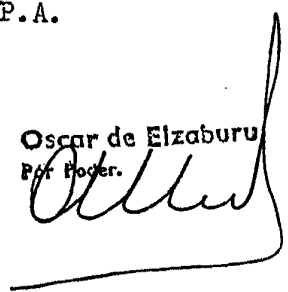
10 Esta Memoria consta de CUARENTA hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 08 JUN. 1978

P.A.

15

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



20

25

30
31077
VAL