

20 JUL. 1978

ES

11	NUMERO	466.539
22	FECHA DE PRESENTACION	1.2.78

A1



ESPAÑA

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

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
76-01834	23.1.76	Francia
76-17743	11.6.76	"
76-25051	18.8.76	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	72 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 455.089
------------------------	---	---

23 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO TIAZO  
LIL-IMINO-ACETICO"

71 SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Boulevard des Invalides, 75323 París, Francia

78 INVENTOR (ES)

René Heymes y Dr. André Lutz

73 TITULAR (ES)

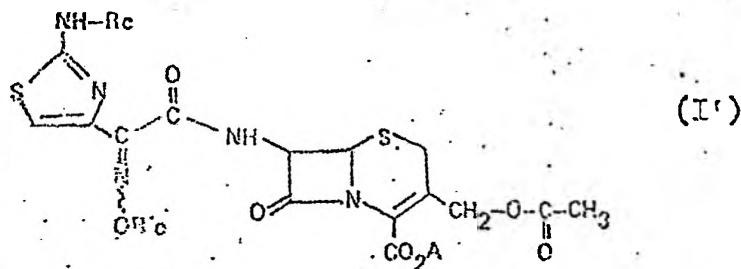
74 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.827)

BAD ORIGINAL

1720 F/

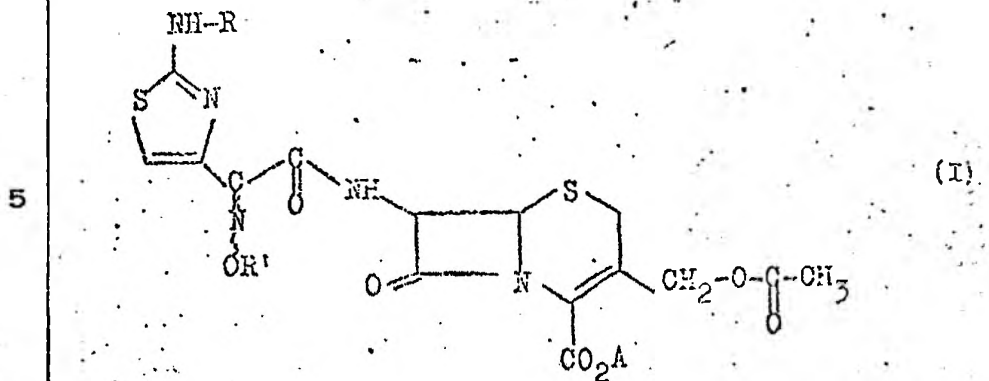
El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula general I':



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

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

fórmula general I:



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

15

20

25 Como grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis que pueden representar R<sub>0</sub>, R'<sub>0</sub>, R y R', se pueden citar los grupos terc-butoxi-carbonilo, tritilo, bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formilo, tricloroetoxycarbonilo o 2-tetrahidropiraniilo.

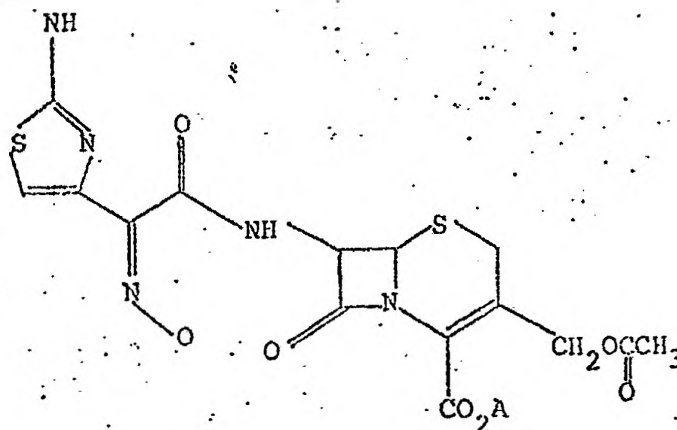
30 Entre los otros valores de R'<sub>0</sub> y R', se pueden citar los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-

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

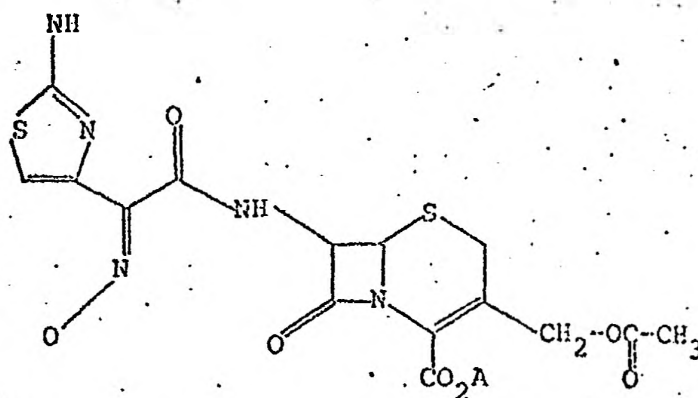
Entre los valores de A, se pueden citar principal-  
mente un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de cal-  
5 cio o de magnesio; entre las bases orgánicas que pueden es-  
tar representadas por A, se pueden citar la trimetilamina,  
la trietilamina, la metilamina, la propilamina, la N,N-dime-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

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

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



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



10 El invento tiene por objeto particularmente un procedimiento de preparación de productos de fórmula I' y de fórmula I, en las que los grupos OR'<sub>0</sub> y OR' están en la posición sin.

15 El invento tiene más particularmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula I' y de fórmula I, en las que R<sub>0</sub> y R representan un átomo de hidrógeno o un grupo tritilo, R'<sub>0</sub> y R' representan un átomo de hidrógeno, un grupo tritilo o un radical alcoholilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y  
20 A representa un átomo de hidrógeno, un átomo de sodio o un equivalente de dietilamina.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

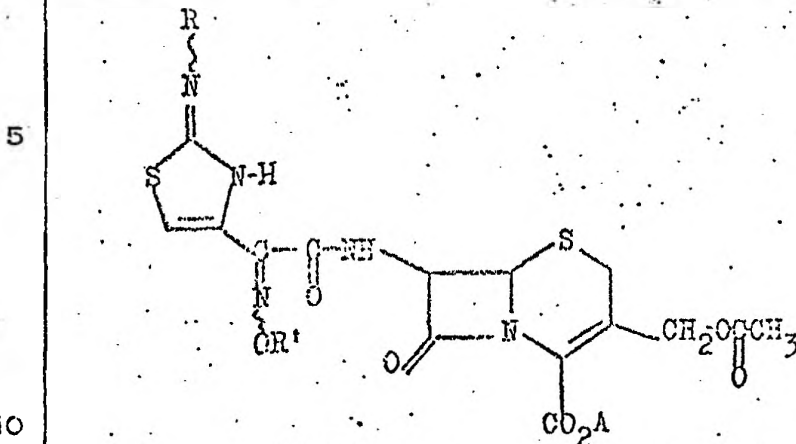
- El ácido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazo-  
lil)-2-etoxi-imino-acetamido/cef-3-em-4-carboxílico, isóme-  
ro sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-térreos,  
20 magnesio o bases orgánicas aminadas;

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

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

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

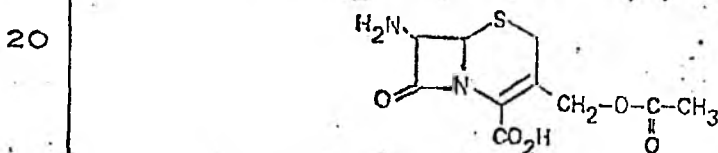
- 1 - bien en la forma indicada por dicha fórmula I
- bien en la forma de productos de fórmula I<sub>2</sub>:



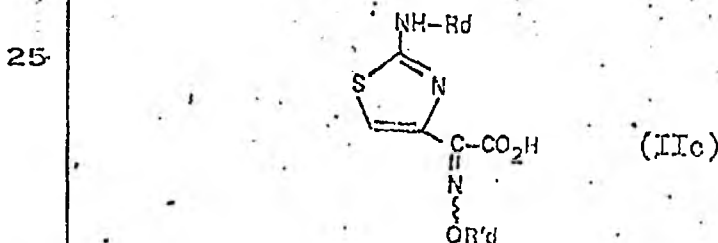
en la que R, R' y A tienen los significados anteriores.

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

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



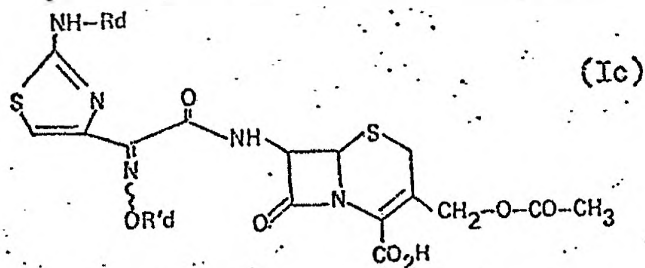
con un ácido de fórmula IIc:



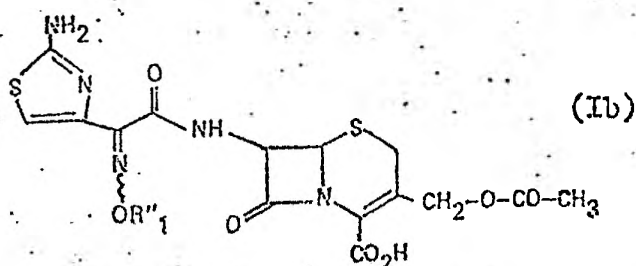
o un derivado funcional de este ácido, fórmula IIc, en la que R<sub>d</sub> representa un grupo fácilmente eliminable por hidró-

30

1 lisis ácida o por hidrogenólisis o un grupo cloroacetilo y  
 R'<sub>d</sub> representa un grupo fácilmente eliminables por hidrólisis  
 5 lisis ácida o por hidrogenólisis, un grupo cloroacetilo o un  
 radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4  
 5 átomos de carbono, entendiéndose cuando R'<sub>d</sub> representa un  
 grupo cloroacetilo, es lo mismo para R<sub>d</sub>, para obtener un  
 producto de fórmula Ic:



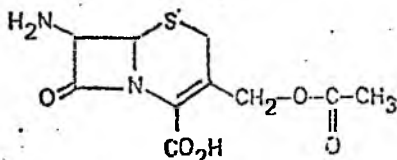
en la que R<sub>d</sub> y R'<sub>d</sub> tienen el significado antes indicado y  
 15 que corresponde a un producto de fórmula I' en la que R<sub>c</sub> re-  
 presenta un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis áci-  
 da o por hidrogenólisis o un grupo cloroacetilo y R'<sub>c</sub> repre-  
 20 senta un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o  
 por hidrogenólisis, un grupo cloroacetilo o un radical alco-  
 hilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de car-  
 bono, producto de fórmula Ic que se hidroliza eventualmente  
 en medio ácido o se hidrogenoliza, o se trata por tiourea se-  
 25 gún los valores de R<sub>d</sub> y R'<sub>d</sub> para obtener un producto de fór-  
 mula Ib:



30 en la que R''<sub>d</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical

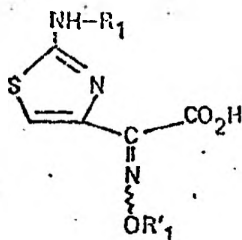
1 alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de  
 carbono y que corresponde a un producto de fórmula I' en la  
 que R<sub>c</sub> y A representan cada uno un átomo de hidrógeno y R'<sub>c</sub>  
 5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo, sa-  
 turado o insaturado, que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

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



15

con un ácido de fórmula II:

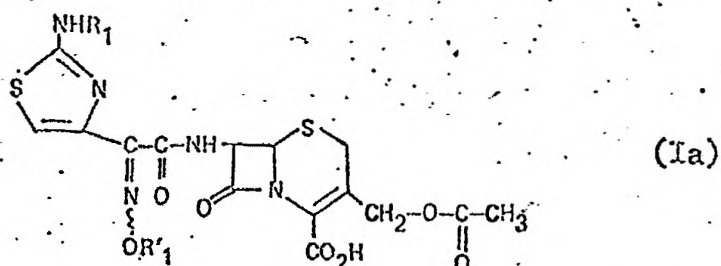


(II)

20

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

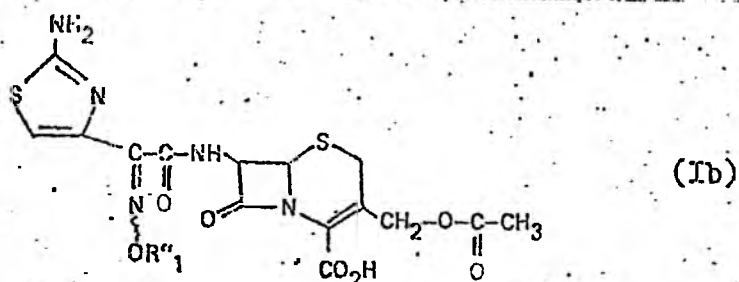
30



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

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

15



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

25

30

En un modo preferido de ejecución del procedimiento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

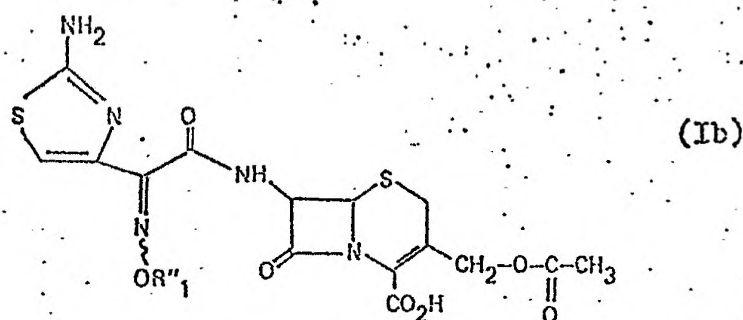
En la preparación de una sal de sodio, la reacción  
se realiza en un disolvente orgánico apropiado, tal como por  
ejemplo metanol, disolvente que puede contener pequeñas can-  
tidades de agua.

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

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

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

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

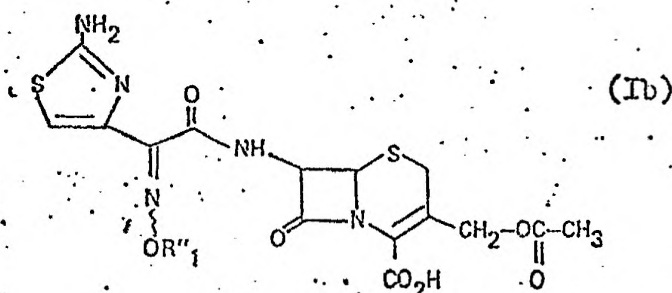


19 y sus sales, fórmula Ib en la que R''<sub>1</sub> representa un átomo  
 de hidrógeno o un radical alcohilo saturado o insaturado  
 que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que corresponde a un  
 20 producto de fórmula I', en la que R<sub>c</sub> y A representan cada  
 uno un átomo de hidrógeno y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

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

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

15



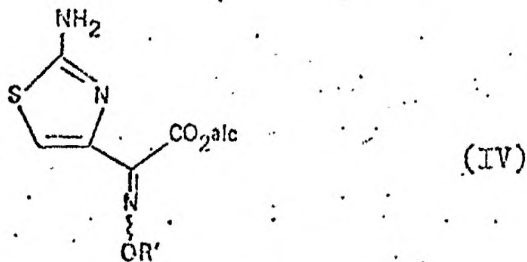
20 y sus sales, fórmula Ib, en la que  $R''_1$  representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que corresponde a un producto de fórmula I, en la que R y A representan cada uno un átomo de hidrógeno y  $R'$  representa un átomo de hidrógeno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

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

El ácido utilizado para hidrolizar las sales de  
10 los productos de fórmula Ic o de fórmula Ia, en las que  $R_2$   
y  $R_1$  representan un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis  
ácida y  $R'_2$  y  $R'_1$  representan un grupo fácilmente elimi-  
nable por hidrólisis ácida o un radical alcoholo, saturado  
o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, es pre-  
15 feriblemente el ácido fórmico. Sin embargo, se puede utili-  
zar el ácido trifluoroacético o el ácido acético. Estos áci-  
dos pueden emplearse anhidros o en solución acuosa.

Como agentes de hidrogenolisis, a la que se some-  
ten las sales de los productos de fórmula Ic o de fórmula  
20 Ia, en las que  $R_2$  y  $R_1$  representan un grupo fácilmente eli-  
minable por hidrogenolisis y  $R'_2$  y  $R'_1$  representan un grupo  
fácilmente eliminable por hidrogenolisis o un radical alco-  
hilo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de  
carbono, se puede citar la hidrogenación catalítica.

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

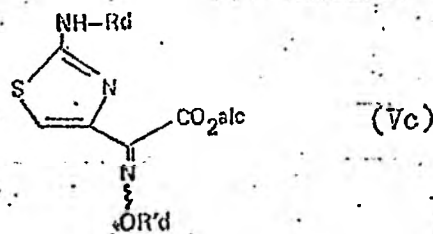


en la que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y Alc representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, bien con un derivado funcional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

10

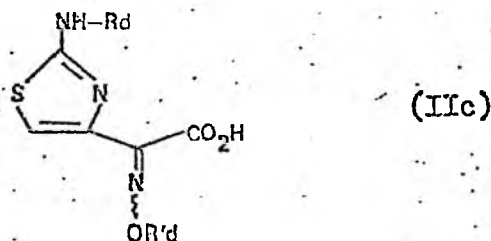
15

20



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

30

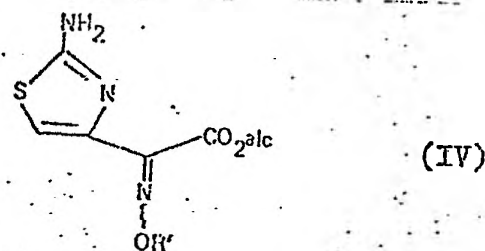


en la que  $R_d$  y  $R'_d$  tienen el significado indicado anteriormente.

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

10

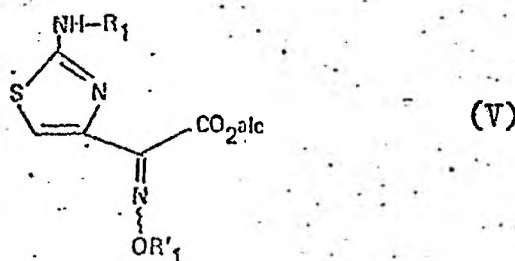
un producto de fórmula IV:



en la que  $R'$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical alcohol saturado o insaturado que tiene

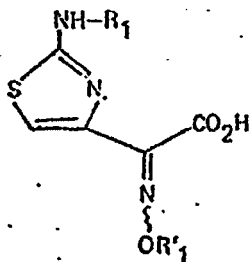
20

de 1 a 4 átomos de carbono y alc representa un radical alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis para obtener un producto de fórmula V:



30 en la que  $R_1$  represente un grupo fácilmente eliminable por

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



10

en la que  $R_1$  y  $R'_1$  tienen el significado indicado anterior-  
 15 mento.

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

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

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

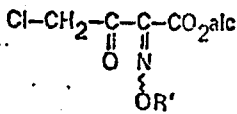
1 como el cloruro de monocloroacetilo.

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

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

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

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

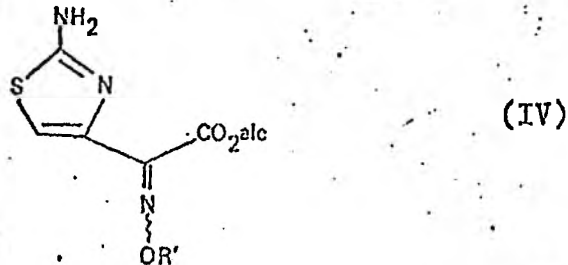


(III)

20

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

30

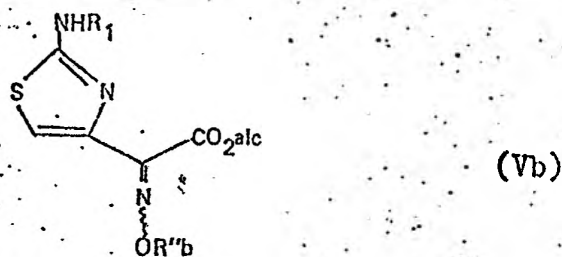


5 en la que R' y alc tienen el significado antes citado.

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

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

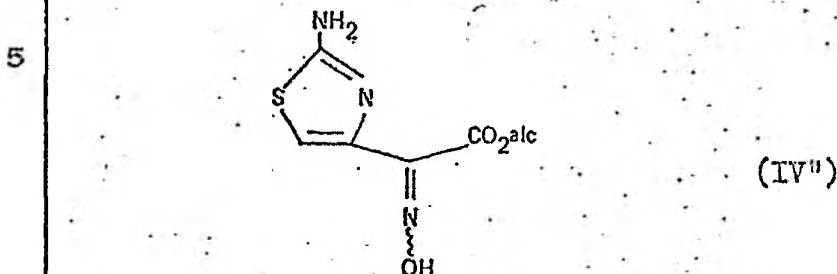
15 Esta variante para la preparación de los productos de fórmula Vb:



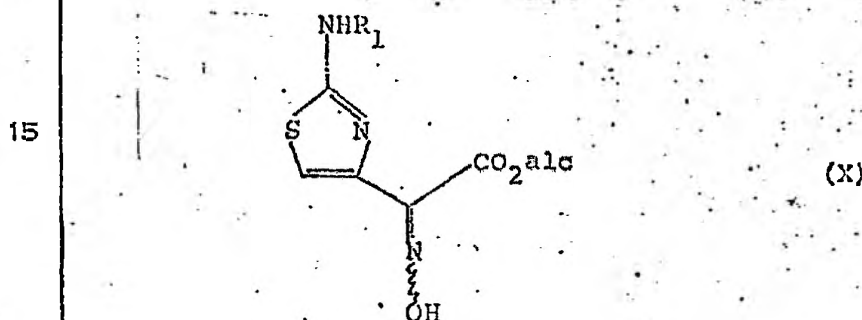
20 en la que R<sub>1</sub> representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, R'<sub>b</sub> representa un radical alcohol saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y alc representa un radical alcohol que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y que corresponde a un producto de fórmula V, tal como el definido anteriormente, en la que R<sub>1</sub> representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis y R'<sub>1</sub> representa un ra-

30

1 dicil alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, se caracteriza porque se trata un producto de fórmula IV''':



10 con un equivalente de un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, para obtener un producto de fórmula X:



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

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

25

Igualmente se pueden utilizar otros derivados funcionales de grupos fácilmente eliminables por hidrólisis ácida o hidrogenólisis, tales como cloroformiato o azidoformiato.

30



1 en la que alc tiene el significado anterior, con un agente de alcoholación, para obtener un producto de fórmula VII:



5 tratándose el producto con un agente de bromación, para obtener un producto de fórmula VIII:



10 haciendo reaccionar sobre dicho producto la tiourea, y luego una base, para obtener un producto de fórmula IVa.

15 En un modo de ejecución de este procedimiento, el agente de alcoholación que se utiliza para transformar los productos de fórmula VI en productos de fórmula VII es preferiblemente un halogenuro de alcoholo tal como cloruro, bromuro o yoduro de alcoholo o un sulfato de alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

20 El agente de bromación que se utiliza preferiblemente para transformar los productos de fórmula VII en productos de fórmula VIII es el bromo.

25 La base que se utiliza después de la acción del producto de fórmula VIII sobre la tiourea es preferiblemente un carbonato o un carbonato ácido de metal alcalino. Sin embargo, se puede utilizar la sosa o potasa diluidas o el acetato de potasio.

30 Se ha observado que la configuración sin o anti de los productos de fórmula I' y de fórmula I estaba asociada a la configuración de los productos de fórmula IV, porque la configuración de los productos obtenidos a partir de



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

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

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

Es por esto porque los productos de fórmula IV obtenidos en los ejemplos 3, 8, 10, 12 y 21 tienen la configuración  
30

1 ración sin.

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

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

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

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

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

1 tienen, como principio activo, uno al menos de los produc-  
tos de fórmula general I, en la que R representa un átomo  
de hidrógeno, R' representa un átomo de hidrógeno o un radi-  
cal alcohol, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 áto-  
5 mos de carbono y A representa un átomo de hidrógeno o de so-  
dio.

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

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

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

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

20 o uno al menos de los productos siguientes:

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

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

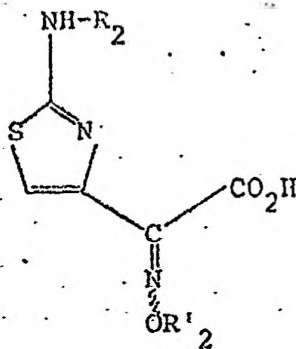
1 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-  
-2-((1-metil-etoxi)-imino)acetamido/-cef-3-en-4-carboxílico,  
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-  
rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas farmacéutica  
5 mente aceptables.

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

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

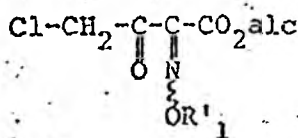
La dosis administrada es variable según la afec-  
ción tratada, el paciente, la vía de administración y el  
producto considerado. Por ejemplo puede estar comprendida  
25 entre 0,250 g y 4 g al día, por vía oral en el hombre con  
el producto descrito en el Ejemplo 4 ó 7 ó incluso compren-  
dida entre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

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



10 en la que  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y  $R'_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un radical alcoholo, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que  $R'_2$  no puede representar un átomo de hidrógeno, cuando  $R_2$  representa un

15 grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, así como los productos de fórmula general:



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

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

30



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

1 magnesio o las bases orgánicas aminadas;

- Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-  
-2-(1-propeniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,  
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-

5 rreos, magnesio o las bases orgánicas aminadas;

- Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-  
-2-(1-propiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,  
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-

10 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-  
-2-(1-buteniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,  
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-

15 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-  
-2-(1-etiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,  
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-

20 - Acido 3-acetoximetil-7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-  
-2-(2-propiniloxi-imino)-acetamido/-cef-3-em-4-carboxílico,  
isómero sin y sus sales con metales alcalinos, alcalino-té-

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

Los ejemplos siguientes ilustran este invento aun  
que sin limitarla.

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

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

10 Se ponen 2 g de  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -oximinoacetilacetato de etilo en 5 cm<sup>3</sup> de etanol y 0,76 g de tiourea y se agita a la temperatura ambiente durante dieciséis horas en total con lo que cristaliza el clorhidrato, que se diluye con 5 cm<sup>3</sup> de éter, se filtra con succión, se enjuaga con etanol-éter (1:1) y a continuación con éter, y se obtienen 1,55 g de clorhidrato.

15 Se disuelven los 1,55 g de clorhidrato obtenidos a 40-50°C en 8 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación se neutraliza hasta pH 5-6 por adición de acetato de sodio. Cristaliza la amina libre. Se enfría en hielo y luego se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se obtienen 1,22 g del isómero anti, punto de fusión: 154°C.

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

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

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

1 rado en la Etapa A en 54 cm<sup>3</sup> de cloroformo y 7,5 cm<sup>3</sup> de  
trietilamina, se añade a + 10°C una solución de 15 g de  
cloruro de tritilo en 30 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de  
5 una hora de reposo, se lava con 40 cm<sup>3</sup> de agua, 20 cm<sup>3</sup> de  
agua que contienen 4 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se  
decanta, se seca y se concentra a sequedad.

El residuo se toma de nuevo con 10 cm<sup>3</sup> de -  
éter, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de metanol, se agita, se filtra con  
succión, se lava con metanol y se obtienen en dos porcio-  
10 nes 14,2 g del producto esperado.

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

10,5 g del éster obtenido en la Etapa B se po-  
nen en suspensión en condiciones próximas a las de reflujo  
15 en 55 cm<sup>3</sup> de dioxano. Se añaden lentamente 17 cm<sup>3</sup> de sosa  
2N. Se efectúa a continuación un ligero tratamiento a re-  
flujo, se deja enfriar y se filtra con succión la sal. Se  
toma de nuevo la sal con 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 20  
cm<sup>3</sup> de agua y 2 cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se filtra con suc-  
20 ción el ácido, se lava con agua y se obtiene una primera  
porción de 7 g de ácido.

Se evapora el dioxano de las aguas madres, se  
añaden 20 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 10 cm<sup>3</sup> de agua y 1  
cm<sup>3</sup> de ácido acético. Se aísla una segunda porción de 1,5  
25 g del mismo producto; o sea, en total, 8,5 g.

Análisis: C<sub>43</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>3</sub>·0,5H<sub>2</sub>O

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

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

30

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

5 Se agita una suspensión de 8,5 g de ácido preparado en la etapa C en 50 cm<sup>3</sup> de metanol y se añaden 5 cm<sup>3</sup> de N-metilmorfolina. Se agita diez minutos a 30°C, se añaden 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se concentra, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de éter, se tritura, se filtra con succión, se lava con éter, se seca y se obtiene una primera porción de 7,2 g de sal. Se concentra a sequedad, se toma de nuevo  
10 en éter y se obtiene una segunda porción del mismo producto.

Se ponen en suspensión con agitación en atmósfera de gas inerte 4,24 g de la sal de morfolina arriba indicada en 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno.

15 Se agita durante cinco minutos, se deja enfriar a -5°C y se añaden 6 cm<sup>3</sup> de una solución molar de cloroformiato de isobutilo en cloruro de metileno. Se deja durante quince minutos en agitación a -5°C, se enfría a -20°C y se añade una solución de 1,36 g de ácido 7-amino cefalosporánico en 25 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 1,4 cm<sup>3</sup> de  
20 trietilamina. Se deja una hora a la temperatura ambiente, se lava con 50 cm<sup>3</sup> de agua que contienen 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N, se filtra con succión, se decanta, se lava con agua y se concentra a sequedad. Se tritura en  
25 éter, se filtra con succión, se lava con éter y se obtienen 4,5 g de producto bruto.

Se agita el producto bruto una hora a +10°C en 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se filtran con succión los insolubles y se enjuaga con cloruro de metileno. Se  
30 añaden 50 cm<sup>3</sup> de éter al filtrado, se agita, se filtra con

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

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

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

Se ponen en suspensión 2,29 g del producto ob-  
tenido en el ejemplo 1 en 18,4 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso  
al 50%. Se mantiene bajo agitación energética durante quin-  
ce minutos a 55°C.

10 Se deja enfriar, se añaden 10 cm<sup>3</sup> de agua, se  
filtra con succión, se lava con agua, se concentra a vacío,  
se añade acetona, se filtra con succión, se añaden 30 cm<sup>3</sup>  
de éter, se agita, se filtra con succión, se lava con éter,  
15 y se obtienen 0,665 g del producto. Se obtienen todavía  
0,123g del producto que cristaliza, o sea un total de 0,788  
g.

Se disuelven 0,735 g del producto en 7,5 cm<sup>3</sup>  
de etanol y 7,5 cm<sup>3</sup> de acetona. Se añaden 70 mg de carbon-  
20 activo, se filtra con succión, se expulsan los disolven-  
tes, se tritura en etanol, se lava con etanol y se obtie-  
nen 0,450 g de una primera porción y luego 0,105 g en una  
segunda porción.

25 Infrarrojo:  $\text{>C=O}$  1774 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)  
1740 cm<sup>-1</sup>  
1676 cm<sup>-1</sup>  
 $\text{C=C NH}_2$  1630 cm<sup>-1</sup>  
NH 1520 cm<sup>-1</sup>

30

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

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

5 Se introduce 1 g de  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -metoxiiminoacetato de etilo en 3 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto y <sup>se añaden/</sup> 0,42 g de tio-  
urea molida. Se agita a la temperatura ambiente durante  
dos horas aproximadamente. Se diluye con 60 cm<sup>3</sup> de éter,  
el clorhidrato obtenido cristaliza, se agita, se filtra  
10 con succión, se lava, se seca y se obtienen 685 mg de clor-  
hidrato. Se disuelven en 4 cm<sup>3</sup> de agua a 50°C, se añade  
acetato de potasio hasta pH 6, y cristaliza la amina libe-  
rada. Se deja enfriar, se filtra con succión, se lava con  
agua, se seca y se obtienen 270 mg del producto esperado.  
15 Punto de fusión, 161°C. El producto obtenido tiene la con-  
figuración sin.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz), partes por millón: 4 (N-OCH<sub>3</sub>), 6,7  
(protón del anillo tiazólico).

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

20 4,6 g del producto preparado según la etapa pre-  
cedente se disuelven a 30°C en 92 cm<sup>3</sup> de cloruro de metile-  
no. Se enfría a -10°C, se añaden 2,9 cm<sup>3</sup> de trietilamina,  
se enfría todavía hasta -35°C, se añaden en 15 minutos 6,1  
25 g de cloruro de tritilo, se deja volver a la temperatura  
ambiente; todo lo cual tiene, por tanto, una duración de  
dos horas y media. Se lava con agua, y a continuación con  
ácido clorhídrico 0,5N y con acetato sódico en agua. Se  
seca, se concentra, se toma de nuevo en éter, se concentra  
30 nuevamente, se disuelve en metanol, se añade agua y éter,

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

5 El producto obtenido tiene la configuración sin.

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

7,01 g del éster obtenido en la etapa B se disuelven en 35 cm<sup>3</sup> de dioxano. Se lleva a 110°C en baño de aceite y se añaden en 5 minutos 9 cm<sup>3</sup> de sosa 2N, se de  
10 ja 30 minutos a reflujo con agitación. Cristaliza la sal de sodio. Se enfría, se filtra con succión, se lava con dioxano y a continuación con éter, y se obtiene una primera porción de 5,767 g de sal. Se concentran las aguas ma-  
15 dres y se obtiene una segunda porción de 1,017 g, c sea un total de 6,784 g de sal.

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

El producto obtenido tiene la configuración sin.

RMN (SODM, 60 MHz), partes por millón: 3,68 (N-OCH<sub>3</sub>) 6,6 (protón del anillo tiazólico).

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

El ácido seco obtenido en la Etapa C se disuelve en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno seco. Se añaden  
30 0,78 g de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se filtra con succión la -

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

El producto obtenido tiene la configuración  
sin.

20       El  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -metoxiiminoacetilacetato de etilo  
utilizado al principio del ejemplo 3 se ha preparado como  
sigue:

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

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

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

Etapa  $\alpha$  : 2-acetil-2-metoxiiminoacetato de etilo.

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

10 Etapa  $\beta$  : 4-bromo-2-metoxiiminoacetilacetato de etilo.

15 Se ponen 197 g del producto obtenido como en la etapa  $\alpha$  en 1 litro de cloruro de metileno y se añaden 200 mg de ácido paratoluensulfónico. A 20°C, se introduce la décima parte de la solución de 191 g de bromo puro en 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Cuando se inicia la reacción, se introduce el resto de la solución de bromo en el transcurso del hora, aproximadamente a 20°C. Se deja luego que la temperatura ascienda a 25°C para terminar la reacción, se lava con agua de hielo, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se destila el disolvente. Se obtienen 268 g del producto esperado.

20 Etapa  $\gamma$  : 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo.

25 Se introducen 80 g de tiourea en 270 cm<sup>3</sup> de etanol y 540 cm<sup>3</sup> de agua. Se introducen, en atmósfera de nitrógeno, en el transcurso de media hora, 268 g del pro

1 ducto obtenido en la etapa  $\beta$  en 270 cm<sup>3</sup> de etanol. Se agi-  
 ta durante una hora hacia 20°C. Se deja enfriar a aproxi-  
 madamente 15°C y se introduce, en pequeñas porciones, car-  
 bonato ácido de potasio hasta pH 5. Se filtra con succión,  
 5 se lava con agua, se seca y se obtienen 133,8 g del produc-  
 to esperado. El producto obtenido es idéntico al que se  
 obtuvo en la etapa A.

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

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

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

Calculado: C % 42,19 H % 3,75 N % 15,37 S % 14,08

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

20 El producto obtenido tiene la configuración  
sin.

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

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

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

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

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

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

20 Se añaden 36 g del producto obtenido en el  
ejemplo 5 en 180 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50% man-  
tenido a 50°C, Se agita durante 20 minutos a 50°C, se fil-  
tra con succión el trifenilcarbinol formado. Se añaden  
180 cm<sup>3</sup> de etanol, se concentra a sequedad a presión redu-  
25 cida. Se toma de nuevo el residuo con una mezcla de 100  
cm<sup>3</sup> de agua y 20 cm<sup>3</sup> de etanol y se concentra de nuevo. Se  
toma nuevamente con 100 cm<sup>3</sup> de agua, se agita 15 minutos  
a 15°C, se filtra con succión, se lava con agua y a conti-  
nuación con éter y se obtienen 15,6 g del producto espera-  
30 do.

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

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

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

15 Se añaden 80 cm<sup>3</sup> de etanol y 4,5 g de carbón activo, se agita 5 minutos, se filtra, se enjuaga con etanol y se concentra a sequedad a vacío. Se toma de nuevo con 100 cm<sup>3</sup> de etanol, se concentra a sequedad y se disuelve el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de metanol. Se añaden 20 2 litros de acetona, se agita enérgicamente, se filtra con succión, se enjuaga con acetona, y a continuación con éter. Se obtienen, después de secado a vacío, 43,7 g de un producto blanco que se rehidrata al aire para alcanzar un peso final de 45,2 g.  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ \pm 2^\circ$  (con 0,8% de agua).

Análisis:

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

El producto obtenido tiene la configuración sin.

RMN (60 MHz, D<sub>2</sub>O) p.p.m. : 2,01 (COCH<sub>3</sub>), doblete de 9,53

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

30

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

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

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

10 b) Se añaden al medio de reacción 3,8 g de tiourea, se lleva a 60°C durante 15 minutos, y luego 45 minutos a la temperatura ambiente, se expulsa la acetona, se añade cloruro de metileno, agua, y carbonato de potasio, se agita, se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se concentra a sequedad, y se obtienen 9,75 g de residuo que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con éter; se aíslan 2,7 g de un producto que se toma de nuevo con éter isopropílico, se filtran con succión los cristales, se enjuaga, y se seca. Se obtienen 20 783 mg del producto esperado. Punto de fusión: 100°C. El producto obtenido tiene la configuración sin.

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

25 Se mezclan 511 mg del producto preparado en la etapa A, 0,92 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida, 1,8 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 0,29 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se enfría a -15°C y se añaden 615 mg de cloruro de tritilo. Se deja a la temperatura ambiente una hora y media, se añaden 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1 N, y a continuación 5 cm<sup>3</sup> de agua, se decanta, se seca, se concentra a sequedad y se obtienen 1,28 g

1 de producto bruto.

El producto obtenido tiene la configuración

sin.

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

Se calienta a 120°C una mezcla de 1,28 g del producto obtenido en la etapa B, de 6,2cm<sup>3</sup> de dioxano y de 3cm<sup>3</sup> de sosa 2 N. Se lleva a reflujo durante una hora, con 10 que cristaliza la sal de sodio, que se filtra con succión, se enjuaga en una mezcla éter-dioxano, se seca y se aíslan 805 mg del producto.

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

El producto obtenido tiene la configuración

sin.

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

25 Se mezclan 470 mg de producto preparado en la etapa C, 5 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 130 mg de diciclohexilcarbodiimida, se enjuaga con un poco de cloruro de metileno y se deja en agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente; se filtra con succión la diciclohexilurea formada, se enfría de nuevo el filtrado y se añaden, en atmósfera de gas inerte, 136 mg de ácido 7-aminocefalosporánico en solución en 2,4 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 0,14 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se deja una hora y media a la temperatu-  
30

1 ra ambiente, se añaden 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1 N y  
 agua, se agita, se decanta, se lava con agua, se seca, se  
 concentra y se obtienen 610 mg del producto bruto. El pro-  
 ducto obtenido tiene la configuración sin.

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

Se llevan los 610 mg del producto obtenido en  
 el ejemplo 8 y 3 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%, a  
 60°C durante 15 minutos, se añaden 4 cm<sup>3</sup> de agua, se agi-  
 10 ta, se filtra con succión el trifenilcarbinol, se enjuaga  
 con agua, se concentra a sequedad a vacío, se toma de nue-  
 vo en agua, se tritura, se filtra con succión, se enjuaga  
 y se obtienen 120 mg del ácido buscado. Punto de fusión:  
 160°C.

15 Espectro Ultravioleta:

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

En una mezcla etanol-ácido clorhídrico N/10:

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

RMN (SODM, 90 MHz)  $\delta$ . p.m. : 2,02 (OAc) 6,68 (protón tia-  
 zólico).

El ejemplo tiene, por consiguiente, la configura-  
 25 ración sin.

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

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

30 a) Se ponen 19,4 g de  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -oxiiminoaceto-

1 acetato de etilo en 60 cm<sup>3</sup> de acetona y 14,3 cm<sup>3</sup> de sul-  
fato de dietilo. Se enfría 10 minutos en baño de hielo y  
se añaden en 30 minutos 55 cm<sup>3</sup> de sosa 2N, después de lo  
cual se agita durante 40 minutos;

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

Se disponen bajo gas inerte, 3,16 g del pro-  
ducto obtenido en la etapa A, 6 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida  
20 seca, 12 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 1,89 cm<sup>3</sup> de trietil-  
amina. Se enfría a -15°C y se añaden lentamente 3,98 g de  
cloruro de tritilo. Se deja en reposo durante media hora,  
se eleva la temperatura a +10°C, y se mantiene luego du-  
rante 3 horas y media a la temperatura ambiente. Se aña-  
den 13 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1 N, se agita, se decanta,  
25 se lava con ácido clorhídrico 1 N, y a continuación con  
agua. Se extrae con cloruro de metileno, se seca, se con-  
centra a sequedad, y se obtienen 7,89 g de residuo bruto.

30 El producto obtenido tiene la configuración  
sin.

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

5 Se calienta a 110°C, 7,89 g del producto obtenido en la etapa B; 40 cm<sup>3</sup> de dioxano y 19,5 cm<sup>3</sup> de sosa 2N durante 1 hora. Se filtra con succión, se enjuaga con una mezcla de éter-dioxano, y a continuación con éter solamente, y se seca. Se obtienen 6,25 g de sal de sodio que se toma de nuevo en 60 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 20 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1N, se agitan las dos fases, se añaden 10 20 cm<sup>3</sup> de metanol, se decanta, se lava con agua, se extrae con la mezcla de cloruro de metileno-metanol, se seca, se concentra y se aislan 5,85 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacético puro.

15 El producto obtenido tiene la configuración sin.

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

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

25 Se enfría el filtrado a <sup>enfriado/</sup>-20°C y se añade, en una sola vez, una solución/a <sup>enfriado/</sup>-20°C de 1,02 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 18 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 1,06, cm<sup>3</sup> de trietilamina.

30 Se deja que se caliente la mezcla durante una hora y media, se añaden 1,8 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se añaden

1 9 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1N, se agita, se decanta, se lava con agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se concentra y se obtienen 4,56 g del producto esperado.

El producto obtenido tiene la configuración

5 sin.

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

10 Se introducen los 4,56 g del producto obtenido en el ejemplo 10 en 23 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%, se lleva durante 15 minutos a 55°C, se diluye con agua (30 cm<sup>3</sup>), y se filtra con succión el trifenilcarbinol. Se concentra el filtrado a sequedad, se toma de nuevo con agua, se agita, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se obtienen 116 mg de producto impuro. Se obtiene una segunda porción de 674 mg de producto cristalizado por concentración del filtrado, es decir un total de 790 mg.

Se efectúa la purificación siguiente:

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

Análisis: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>7</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>

30

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

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

El producto tiene la configuración sin.

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

Ejemplo 12: Acido 3-acetoximetil-7-(2-(2-urtilamino-4-tiazolil)-2-(1-metiletoksiimino)acetamidol-cef-3-em-4-carboxilico.

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

10 Se ponen 39,8 g de 2-acetil-2-hidroxiiminoacetato de etilo en 200 cm<sup>3</sup> de acetona pura. Se enfría el baño de hielo y se añaden 52 g de carbonato de potasio, y a continuación, en media hora, 25 cm<sup>3</sup> de 2-yodopropano. Se agita luego durante 2 horas, se añaden 800 cm<sup>3</sup> de agua y 15 500 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agita, se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se filtra con succión, se concentra y se aíslan 41,5 g del producto esperado.

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

20 Se ponen los 41,5 g del producto obtenido en la etapa anterior en 190 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno con trazas de ácido paratoluensulfónico. Se agita y se introduce, en una hora, a la temperatura ambiente, una solución 25 de 11,9 cm<sup>3</sup> de bromo en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se agita, se añade agua de hielo, se decanta, se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua de hielo, se seca, se concentra y se aíslan 55 g del derivado esperado.

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

1 de etilo.

5 Se ponen 14,9 g de tiourea en 55 cm<sup>3</sup> de etanol y 105 cm<sup>3</sup> de agua, y se añade en 40 minutos una solución de los 55 g del producto preparado en la etapa B en 55 cm<sup>3</sup> de etanol. Se agita durante 2 horas y media a la temperatura ambiente, se añaden 220 cm<sup>3</sup> de carbonato ácido de sodio al 10% en agua, Se agita, se filtra con succión, se enjuaga, se seca y se aíslan 42,15 g de producto bruto que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con éter; se recogen las fracciones ricas en el producto esperado, se concentra, se toman de nuevo los cristales en éter isopropílico, se filtra con succión, se enjuaga y se obtienen 10,75 g del producto esperado.

10

15 El producto obtenido tiene la configuración sin.

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

20 Se ponen 11 g del producto obtenido en la etapa C en 20 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida seca, 40 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 6,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se enfría la mezcla y se añaden lentamente 13,2 g de cloruro de tritilo se agita durante 2 horas y media, se añaden 43 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta, se lava con 40 cm<sup>3</sup> de agua, se extrae con cloruro de metileno, se seca, se filtra con succión, se concentra a sequedad y se obtienen 27,7 g del producto esperado.

24

El producto obtenido tiene la configuración sin.

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

1 Se lleva una mezcla de 27,7 g del producto ob-  
tenido en la etapa D, 150 cm<sup>3</sup> de dioxano y 65 cm<sup>3</sup> de sosa  
2N a reflujo durante dos horas. Cristaliza la sal de so-  
dio, se deja enfriar, se filtra con succión, se enjuaga con  
5 la mezcla éter-dioxano (1:1), se seca y se obtienen 16,85  
g de sal de sodio bruta, Se disuelven 15,9 g de esta sal  
de sodio en 15,9 g de dimetilformamida, 100 cm<sup>3</sup> de agua y  
aproximadamente 500 cm<sup>3</sup> de metanol. Se añaden 30 cm<sup>3</sup> de  
10 ácido clorhídrico 2N, se expulsa el metanol, se diluye con  
agua, se filtra con succión, se enjuaga, se seca, se toman  
de nuevo los 9,8 g del producto viscoso obtenido en 220  
cm<sup>3</sup> de una mezcla de cloruro de metileno-metanol (50-50),  
se concentra a sequedad, se toma de nuevo en éter, se tri-  
tura, se filtran con succión los cristales, se enjuaga y  
15 se seca. Se obtienen 4,9 g del ácido buscado. Punto de fu-  
sión: 170°C.

Se obtiene una muestra analítica disolviendo  
300 mg del producto bruto en 2 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno  
y 1 cm<sup>3</sup> de metanol, se diluye con agua y con cloruro de  
20 metileno, se agita, se filtran con succión los cristales,  
se enjuaga con cloruro de metileno y con agua, se seca y  
se aíslan 230 mg de producto puro para análisis.

Análisis:

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

El producto obtenido tiene la configuración  
sin.

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

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

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

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

25 Se ponen 4,91 g del producto bruto obtenido  
en el ejemplo 12 en 30 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%.  
Se agita en un baño de agua a 60°C, se diluye con agua, se  
filtra con succión el trifenilcarbinol formado, se enjuaga  
con agua, se seca y se aíslan 1,39 g de trifenilcarbinol.  
30 Se concentra a sequedad, se toma de nuevo con agua, se tri-

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

Se obtiene una muestra para análisis disolviendo  
do 972 mg del producto bruto en 4 cm<sup>3</sup> de metanol, se diluye  
5 con 20 cm<sup>3</sup> de éter, se filtran con succión las materias  
insolubles, se enjuaga, se seca y se obtienen 404 mg del  
ácido puro esperado. Punto de fusión, aproximadamente  
200°C.

Análisis:

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

Encontrado: 44,5 4,5 14,1 13,2

El producto tiene la configuración sin.

RMN (60 MHz, SODM) p.p.m.: 2,01 (CH<sub>3</sub>CO); doblete en 9,46  
J = 8 HZ (CONH); 6,7 (protón del anillo tiazólico).

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

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

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

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

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

10 Se mezclan 11,5 g del producto obtenido en la  
etapa A precedente, 5,85 g de carbonato de potasio y 25  
cm<sup>3</sup> de dimetilformamida seca. Se enfría a 15°C y se añaden  
16,7 cm<sup>3</sup> de sulfato de etilo, se deja durante 4 horas  
a la temperatura ambiente, se añaden 420 cm<sup>3</sup> de agua y  
250 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se agita, se decanta, se lava  
con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca, se  
filtra con succión, se concentra a sequedad, se toma de  
nuevo con etanol, se deja cristalizar, se enjuaga con etanol,  
se empasta con eter de petroleo, se seca y se obtienen  
6,6 g del producto esperado. Punto de fusión : 165°C. Este  
producto se puede recrystalizar como sigue :

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

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

25 Se introducen 7,29 g del producto preparado en  
la etapa B precedente en 45 cm<sup>3</sup> de dioxano y 9 cm<sup>3</sup> de sosa  
2N. Se deja en el baño de agua a 50°C con agitación duran-  
te 1 hora y 50 minutos, se deja enfriar, se ceba la cris-  
talización en agua de hielo, se filtra con succión, se en-  
juaga con eter/ y se obtienen 4,2 g de sal de sodio. Se toma de nue-  
vo la sal en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, 40 cm<sup>3</sup> de agua

30

1 y 11 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta  
se extrae con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca,  
se filtra con/  
succión, se concentra a sequedad, se toma de nuevo el re-  
sido con 50 cm<sup>3</sup> de éter, se agita, se filtran los cris-  
5 tales con succión, se enjuaga con éter y se obtienen 3,27  
g del producto esperado. Punto de fusión: 200°C aproxima-  
damente, con descomposición.  
RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>) p.p.m. = 7,66 (protón del anillo tiazol-  
6 zólico); 7,36 (protonos del grupo tri-  
10 tilo).

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

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

1 mo sigue:

Se disuelven los 4,87 g del producto anterior en 10 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo calentando; se diluye lentamente con éter isopropílico, se agita, se filtra con succión, se enjuaga, con éter isopropílico/ se seca y se obtienen 4,53 g de producto purificado.

5 Ejemplo 15: Acido 3-acetoximetil-7-12-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoximinooacetamido 1-cef-3-em-4-carboxílico, isómero anti.

10 Se ponen los 4,27 g del producto purificado, obtenido el ejemplo 14 en ca 20 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso (50-50). Se lleva la mezcla en el baño de agua a 60°C, se agita durante 20 minutos, se deja enfriar y se diluye con agua, se agita durante 10 minutos, se filtra con succión

15 el trifenilcarbinol, se enjuaga con agua y se obtienen 1,4 g. Se añade etanol/ al líquido filtrado/ y se concentra a vacío. Se toma de nuevo el residuo en etanol, se expulsa de nuevo el disolvente a vacío, se añaden al residuo 30 cm<sup>3</sup> de agua, se agita durante una hora la mezcla formada en un baño de agua

20 enfriada con hielo, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 2,06 g del producto esperado. La purificación se realiza como sigue:

Se disuelven los 2,06 g arriba obtenidos en 5 cm<sup>3</sup> de bicarbonato de sodio/ acuoso al 10% y 5 cm<sup>3</sup> de agua. Se filtra con succión la mezcla turbia, se enjuaga con agua,

25 se añade, gota a gota, ácido fórmico puro hasta pH 3-4, se filtran con succión los cristales obtenidos al cabo de 12 horas a la temperatura ambiente, se enjuaga con agua, se seca, y se obtienen 1,73 g de producto puro. Punto de fusión: 200°C aproximadamente, con descomposición.

30

1 RMN (60 MHz, SODM) p.p.m. = 2,04 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 7,5 (protón del anillo tiazólico).

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

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

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

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

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

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

1 RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz) p.p.m. = 7,66 (protón del anillo tiazólico); 7,31 (grupo tritilo).

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

Se introducen 5,66 g del ácido obtenido en la etapa B precedente en una mezcla de 48  $\text{cm}^3$  de tetrahidrofurano, 48  $\text{cm}^3$  de cloruro de metileno y 1,32  $\text{cm}^3$  de N-metilmorfolina. Se calienta hasta disolución, se enfría a  $-20^\circ\text{C}$ , y se añaden 1,56  $\text{cm}^3$  de cloroforniato de isobutilo; se deja 10 minutos entre  $-20^\circ\text{C}$  y  $-10^\circ\text{C}$ , se enfría a continuación a  $-35^\circ\text{C}$  y se introducen de una vez 3,26 g de ácido 7-aminocafalosporánico en 60  $\text{cm}^3$  de cloruro de metileno y 3,36  $\text{cm}^3$  de trietilamina seca. Se deja calentar y se agita durante 3 horas y 1<sup>0</sup> minutos; se expulsan los disolventes, se toma de nuevo con acetato de etilo, se observa una disolución total, se diluye con éter isopropílico, se agita, se filtra con succión, se enjuaga con éter isopropílico, se seca y se obtienen 5,42 g del producto esperado.

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

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

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

1 se añaden 16 cm<sup>3</sup> de agua, se agita, se filtra con succión, el trifenilcarbinol formado, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 1,23 g del mismo.

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

10 Se obtiene una muestra pura operando como sigue:

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

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

4,43 (protón terciario del grupo isopropilo).

30

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

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

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

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

Se disuelven 215 mg del producto obtenido arri-  
ba en 2 cm<sup>3</sup> de etanol y 2 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se  
concentra el filtrado, se diluye con etanol y se deja cris-  
talizar en agua de hielo, se filtra con succión, se enjua-  
25 ga con etanol se seca y se obtienen 70 mg del producto purificado.  
Punto de fusión, 90°C (pastosa); punto de fusión, 160°C  
(franca).

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

Se introducen 3,71 g del producto obtenido según la

1 etapa A precedente en 22 cm<sup>3</sup> de dioxano y 4,5 cm<sup>3</sup> de sosa  
2N. Se lleva en baño de agua a 55°C durante 1 hora y 50  
5 minutos, se deja enfriar, se añaden 5,25 cm<sup>3</sup> de ácido clor-  
hídrico 2N hasta pH = 2, se expulsa el dioxano, se obtiene  
una goma que se diluye con agua, se enfría en agua de hielo,  
se filtra con succión, se enjuaga con agua, y se empasta a  
continuación con éter 3 veces. Se obtienen 2,85 g del pro-  
ducto esperado. Punto de fusión, 198°C (descomposición).  
RMN (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) p.p.m. = 7,64 (protón del anillo tiaz-  
10 zólico); 7,27 (protones del tritilo).

Etapa C: Acido 3-acetoximetil-7-[2(2-tritilamino-4-tiazol-  
il)-2-(2-propeniloxiimino)acetamido]-cef-3-em-4-carboxíli-  
co, isómero anti:

15 Se mezclan 2,82 g del ácido obtenido en la eta-  
pa B anterior, 24 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano seco y 24 cm<sup>3</sup>  
de cloruro de metileno, y luego, después de producirse la  
disolución, se añaden 0,66 cm<sup>3</sup> de N-metilmorfolina. Se en-  
fría a -20°C y se añaden 0,78 cm<sup>3</sup> de cloroformiato de iso-  
butilo.

20 Se agita durante 3 minutos a -20°C, se enfría  
luego a -35°C y se introduce una solución de 1,63 g de áci-  
do 7-aminocefalosporánico en 30 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno  
y 1,68 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se deja que se caliente la  
mezcla durante 3 horas, se expulsan los disolventes, se  
toma de nuevo con cloruro de metileno, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de  
agua y 15 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal. Se agita, se decanta  
se lava con agua, se reextrae con cloruro de metileno, se  
seca, se filtra con succión, se enjuaga con cloruro de meti-  
leno, se concentra a sequedad, se toma de nuevo con acetato  
de etilo, se diluye con éter isopropílico, se agita, se filtra  
con succión, se enjuaga con éter isopropílico y se obtienen  
3,08 g del producto esperado.

1 La purificación se lleva a cabo como sigue:

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

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

10 Se introducen 2,53 g del producto obtenido en el ejemplo 18 en 11,5 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso 50-50.

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

15 Se concentran las aguas madres a sequedad bajo vacío, se añade etanol, se expulsa luego el mismo, se toma de nuevo la goma en 15 cm<sup>3</sup> de agua, se tritura, se filtra con succión, se enjuaga con agua, se seca y se obtienen 20 1,275 g del producto esperado.

El producto se purifica como sigue:

Se ponen en suspensión 1,63 g del producto bruto en 15 cm<sup>3</sup> de etanol, se lleva a reflujo, se filtra con succión, se enjuaga con etanol, y se recuperan 877 mg de producto insoluble. Se añaden al filtrado 20 cm<sup>3</sup> de éter, se filtra con succión la materia insoluble, se enjuaga con una mezcla etanol-éter 1-1, se seca, y se aíslan 97 mg de una segunda parte insoluble. Se concentra el filtrado a la mitad de su volumen, se observa la cristalización del producto, se filtra con succión, se enjuaga con etanol y a continuación con éter, se seca y se aíslan \_\_\_\_\_

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

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

5 2,04 (protones del grupo acetilo).

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

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

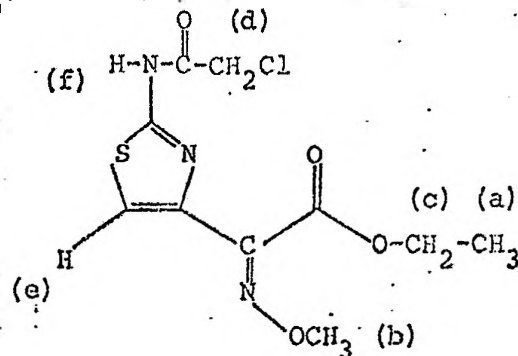
Se introducen 45,3 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetato de etilo, isómero sin, preparado según la etapa A del ejemplo 3, en 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, Se destilan 20 cm<sup>3</sup> de éste, y a continuación se seca, se enfría a 10°C y se añaden 50 cm<sup>3</sup> de piridina.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

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

1 co. Punto de fusión, 118°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)

5



- 10 (a) triplete centrado sobre 1,38 p.p.m.  $J = 7$  Hz;  
 (b) singulete, 4,05 p.p.m.;  
 (c) cuadruplete centrado sobre 4,44 p.p.m,  $J = 7$  Hz;  
 (d) singulete, 4,33 p.p.m.;  
 (e) singulete, 7,27 p.p.m.;  
 15 (f) singulete, 9,95 p.p.m.

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

Se introducen 46 g del producto obtenido en la etapa A anterior en 230 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto. Se añaden a 20°C en atmósfera de nitrógeno, 30 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa pura. Se disuelve el producto, y comienza a cristalizar la sal de sodio, después de lo cual el medio se convierte en una masa. Al cabo de 16 horas, se filtra con succión y se lava con etanol. La sal obtenida se disuelve en agua, se enfría 25 a hielo, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N, se satura con cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo que contiene 10% de etanol. Se seca, pasa a través de carbon activo, se destila a vacío, se arrastra el agua por medio de benceno, se toma de nuevo con cloruro de metileno, 30 se destila a sequedad, se toma de nuevo con cloruro de -

1 metileno, se enfría en hielo, se filtra con succión, se lava  
con cloruro de metileno/  
va, se seca y se obtienen 34,5 g del producto esperado.

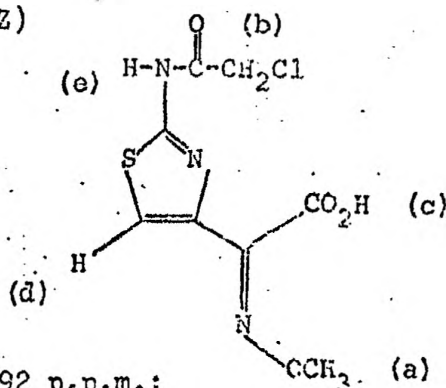
5 Punto de fusión, 200°C aproximadamente. Se purifica el -  
producto por recristalización en una mezcla acetona-éter  
isopropílico.

Análisis:  $C_8H_8O_4N_3ClS$  = 277,68

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

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

RMN (SODM, 60 MHz)



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

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

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

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

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

Etapa C: Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-cloroacetamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxílico isómero sin:

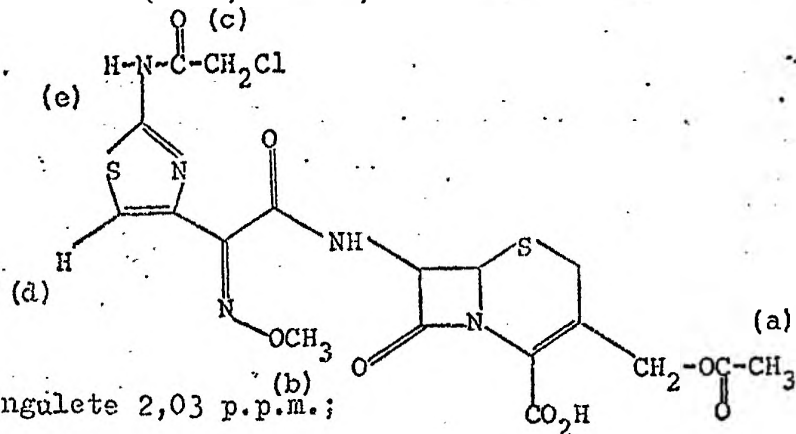
25 Se introducen 15,3 g del producto obtenido en la etapa B anterior en 80 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. A 5°C, se añaden 8 cm<sup>3</sup> de trietilamina. A 0°C y en atmósfera de nitrógeno, se introducen 3,8 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo y 26 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se deja durante 15 minutos a 0°C, después de lo cual se añaden 7 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se introducen a 0°C en atmósfera de nitrógeno,

30

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

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

RMN (SODM, 60 MHz)



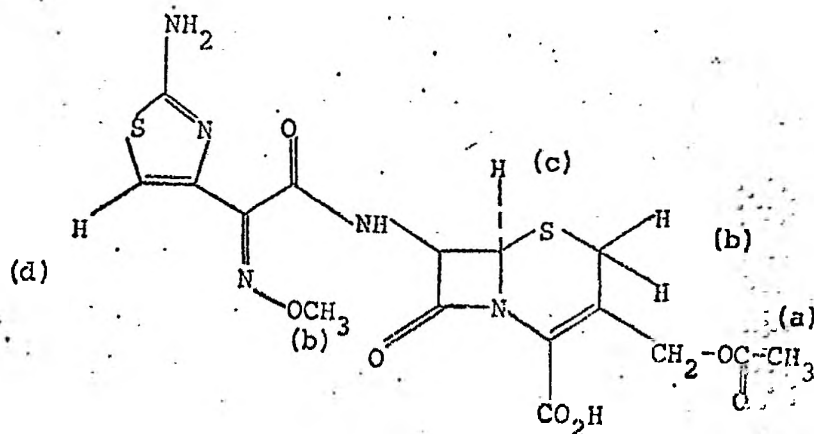
- 25 (a) singulete 2,03 p.p.m.;  
 (b) singulete 3,90 p.p.m.;  
 (c) singulete 4,38 p.p.m.;  
 (d) singulete 7,45 p.p.m.;

30 Etapa D: Acido 3-acetoximetil-7-<sup>12</sup>-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
-metoxiiminoacetamido-<sup>1</sup>-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

1                    Se ponen en suspensión 5,32 g del ácido obtenido en la etapa C precedente en 10,6 cm<sup>3</sup> de agua y 912 mg de tiourea. A 20°C, se añade 1 g de carbonato ácido de potasio. Después de la disolución, se agita durante 6 horas  
5                    aproximadamente a 20°C, en atmósfera de nitrógeno. La precipitación gomosa comienza después de una hora y media aproximadamente. Se añaden luego 30 cm<sup>3</sup> de agua y 3 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico. Se enfría a 5°C. Se filtra con succión, se lava con agua que contiene 10% de ácido fórmico. Se disuelve el residuo hacia 5°C en 30 cm<sup>3</sup> de agua que contiene  
10                    trietilamina. A 5°C, se añaden 3 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico, se filtra con succión el precipitado, se lava por empastado con agua que contiene ácido fórmico. Se elimina la goma de color pardo oscuro. Se reúnen las fases acuosas y se  
15                    tratan con carbon activo. Se obtiene una solución de color amarillo claro que se satura con sulfato amónico. Se filtra con succión el precipitado, se empasta con agua, se filtra con succión, se lava con agua y se obtiene un precipitado A.

20                    Las aguas madres se saturan con sulfato amónico, lo que da un precipitado que se filtra con succión, se lava 3 veces con un minimum de agua y se obtiene el precipitado B.

25                    Se reúnen los precipitados A y B. Se toma de nuevo con etanol, se agita 1 hora a 20°C y se deja durante 16 horas a 0°C. Se filtra con succión, se lava con etanol y a continuación con éter, se seca a vacío y se obtienen 3,47 g del producto esperado, isómero sin.



RMN (SODM, 60 MHz):

- 10
- (a) singulete 2,03 p.p.m.;
- (b) singulete 3,55 p.p.m.;
- (c) doblete 5,19 p.p.m.  $J = 5$  Hz;
- (d) singulete 6,8 p.p.m.

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

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

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

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

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

30 obtienen 4,88 kg del producto esperado.

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

El producto es idéntico al obtenido en la etapa  $\alpha$  del ejemplo 3.

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

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

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

20 Este producto es idéntico al obtenido en la etapa  $\beta$  del ejemplo 3.

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

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

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

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

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

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

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

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

Se obtienen 8,425 kg de producto bruto.

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

30 El producto es idéntico al obtenido en la etapa

1 B del ejemplo 3.

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

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

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

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

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

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

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

5 Etapa G: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-

-[2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cef-

-3-em-4-carboxílico, isómero sin:

Se introducen 200 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético obtenido en la etapa F precedente en 1200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se lleva la suspensión a reflujo bajo agitación y en atmósfera de argón, y se destilan luego a presión ordinaria 600 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se lleva a 18-20°C, y se introducen después, manteniendo a esta temperatura, 54 g de dicitclohexilcarbodiimida en 54 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se agita durante 1 hora a 16-20°C en atmósfera de argón, y se añade después en 15 minutos a esta temperatura una solución preparada en el momento de 61,4 g de ácido 7-aminocefalosporánico en 900 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 63 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se agita durante 1 hora y 30 minutos a 20°C (pH = 6,5-7). Se añaden a continuación 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético, se deja 15 minutos en agitación a 20°C, y seguidamente se filtra con succión para eliminar el ácido 7-aminocefalosporánico de partida. Se enjuaga con 4 veces 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. La solución orgánica se lava con 3 veces 400 cm<sup>3</sup> de agua des-mineralizada, y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra con succión, se enjuaga con 2 veces 200 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, y se destila a sequedad bajo vacío y en atmósfera de argón. El extracto seco acetoso se disuelve a 20-25°C, con agitación y en atmósfera de

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

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

182 g del producto obtenido en el ejemplo 21  
precedente se introducen, con agitación y en atmósfera de  
argón, a 28-30°C, en 347 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico y 87 cm<sup>3</sup> de  
agua desmineralizada. Se produce una disolución total y  
25 cristalización del trifenilcarbinol. Se deja en agita-  
ción, en atmósfera de argón, durante 2 horas y 30 minutos,  
a 28-30°C, y luego se precipita en 15 minutos con agita-  
ción en 1740 cm<sup>3</sup> de agua desmineralizada y 847 g de sulfato  
amónico. Se deja 30 minutos en agitación. Se filtra  
30 con succión, se enjuaga con 2 veces 174 cm<sup>3</sup> de agua des-

1 mineralizada, se seca a vacío, a 25-30°C, y se obtienen  
147 g de una mezcla del producto esperado y de trifenil-  
carbinol. Se empasta el producto bruto una hora a 18-20°C  
en 735 cm<sup>3</sup> de éter. Se filtra con succión, se  
5 enjuaga con 2 veces 147 cm<sup>3</sup> de éter, se seca a  
25-30°C y se obtienen 89 g del producto esperado.

Este producto se empasta con agitación y en at-  
mósfera de nitrógeno en 445 cm<sup>3</sup> de etanol. La suspensión se  
lleva a 45-50°C con agitación y se mantiene durante una  
10 hora en estas condiciones. Se agita seguidamente durante  
1 hora a 18-20°C. Se filtra con succión, se enjuaga con 2  
veces 45 cm<sup>3</sup> de etanol, se seca a vacío a 20°C y se obtienen 76,85  
g del producto esperado.

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

1720 F.

1 ducto en forma de formiato.

5 El formiato obtenido se empasta bajo agitación durante 1 hora a 45-50°C en 250 cm<sup>3</sup> de etanol, después de lo cual se deja 1 hora a 18-20°C. Se filtra con succión, se enjuaga con 2 veces 50 cm<sup>3</sup> de etanol. Se seca a 20°C a vacío, y después durante 10 a 15 horas a 35-40°C. Se obtienen 45,45 g del producto esperado.  $[\alpha]_D^{20} = +64,5^\circ$ , al 0,5% en agua con 0,5% de NaHCO<sub>3</sub>.

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

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

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

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

1.  $H_2O$  (Karl Fischer) = 0,2%

Metanol < 0,1% { Determinación por cromatografía en fase  
Etanol : 0,45% { de vapor

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

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

Encontrado: 39,9 3,5 14,5 13,1 4,8

El producto, dejado al aire, se rehidrata.

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

10

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

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

15

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

20

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

25

30

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

Se obtienen 31,1 g del producto esperado.

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

Calculado: C% 39,3 H% 4,08 N% 13,48 S% 12,34 H<sub>2</sub>O% 3,46

5

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

Etapa B: Sal de sodio cristalizada

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

15 Se obtienen 7,95 g del producto esperado.

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

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

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

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

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

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

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

1: centra a vacío hasta la obtención de un volumen de 300 cm<sup>3</sup>  
aproximadamente. El solvato comienza a cristalizar en el  
curso de la concentración. Se enfría durante una hora al  
baño de hielo, se filtra, se lava con un poco de etanol y  
5 se seca a vacío a la temperatura ambiente en presencia de  
ácido sulfúrico concentrado.

Se obtienen 44 g del producto esperado.

Análisis: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>, con 0,8 moles de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH = 492,3

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

10

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

Etapas B: Sal de sodio amorfa

15

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

Se obtiene el análisis siguiente:

20

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub> · 1,5H<sub>2</sub>O = 504,47

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

Encontrado: 38,2 3,9 13,6

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

25

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

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

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

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

Se obtienen 0,2 g de producto cristalizado.

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

Análisis:  $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2 \cdot 1,5 H_2O = 504,47$

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

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

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

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

1. cristalina de dichos productos.

Ejemplo 28:

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

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

10 Ejemplo 29:

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

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

Ejemplo 30:

20 Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

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

25 Ejemplo 31:

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

30

- 1 - Acido 3-acetoximetil-7-[2-(2-amino-4-  
-tiazolil)-2-(1-metiletoksiimino)aceta  
mido]-cef-3-em-4-carboxílico ..... 500 mg;
- 5 - Excipiente acuoso estéril .... canti-  
dad suficiente para ..... 5 cm<sup>3</sup>.

Ejemplo 32:

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

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

Ejemplo 33:

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

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

Ejemplo 34:

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

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

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

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

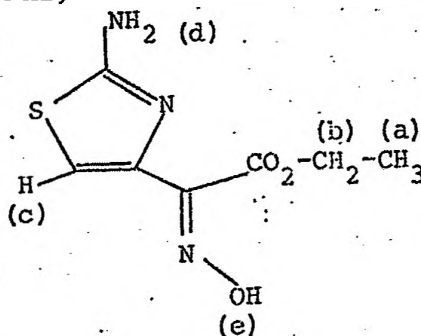
Se disuelve 0,8 g de tiourea en 2,4 cm<sup>3</sup> de etanol y  
4,8 cm<sup>3</sup> de agua. Se añaden en cinco minutos, la solución  
de 2 g de 4-cloro-2-hidroxiimino-acetil-acetato de etilo  
y se agita una hora a temperatura ambiente. Se expulsa la  
mayor parte del etanol bajo vacío parcial y se neutraliza  
a pH 6 añadiendo carbonato ácido de sodio sólido. Se en-  
fría con hielo, se filtra con succión, se lava con agua,  
se seca bajo vacío a 40°C. Se obtienen 1,32 g del produc-  
to esperado p. de f. = 232°C.

Análisis : C<sub>5</sub> H<sub>9</sub> O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> S

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

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

RMN (DMSO, 60 MHz)



- (a) triplete centrado en 1,25 ppm J = 7 Hz  
(b) cuadruplete centrado en 4,27 ppm J = 7 Hz  
(c) singulete a 6,83 ppm  
(d) singulete a 7,11 ppm  
(e) singulete a 11,4 ppm

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

1 acético, isómero sin.

Se introducen 21,5 g del producto preparado según la etapa A en 200 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto y 55 cm<sup>3</sup> de sosa 2N. Se agita en un baño de agua a 45°C. Después de 30 minutos, se coloca en un baño de agua congelada y después se lleva a pH 6 por ácido acético. Se observa una precipitación. Se filtra con succión, se lava con etanol al 50% de agua y después con éter. Después de secado, se obtiene 16,9 g del producto esperado.

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

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

15 Se mezclan 16,9 g del ácido separado en la etapa B, 50 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida y 42 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se agita 15 minutos a temperatura ambiente y se observa una disolución total.

20 Se enfría a -20°C, la sal de trietilamina cristaliza parcialmente. Se introduce en 15 minutos a -20°C, 54 g de cloruro de tritilo en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Se agita una hora y se deja volver a la temperatura ambiente. Se vierte en 200 cm<sup>3</sup> de agua que contienen 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 2N.

25 Se decanta, se lava la fase orgánica con dos veces 200 cm<sup>3</sup> de agua, se seca, se filtra con succión, se expulsan los disolventes bajo presión reducida, y se recoge en acetato de etilo.

30 Se añaden 100 cm<sup>3</sup> de solución saturada de carbonato ácido de sodio, se agita, se decanta. La sal de sodio, cristaliza. Se congela 30 minutos, se filtra con succión y se

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

5 Etapa D: 7-[2-(2-tritil-amino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo, isómero sin.

10 Se mezclan 17,2 g de sal de sodio del ácido 2-(2-tritil-amino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acético, isómeros sin obtenido en la etapa C en 170 cm<sup>3</sup> de cloroformo, y 170 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico N. Se decanta, se lava cinco veces con agua. Se seca, se filtra con succión, se expulsa el disolvente.

15 El residuo se recoge en 170 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se añade 2,8 g de dicitclohexil-carbodiimida. Se agita a una hora y después se filtran con succión 1,9 g de dicitclohexilurea.

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

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

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

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

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

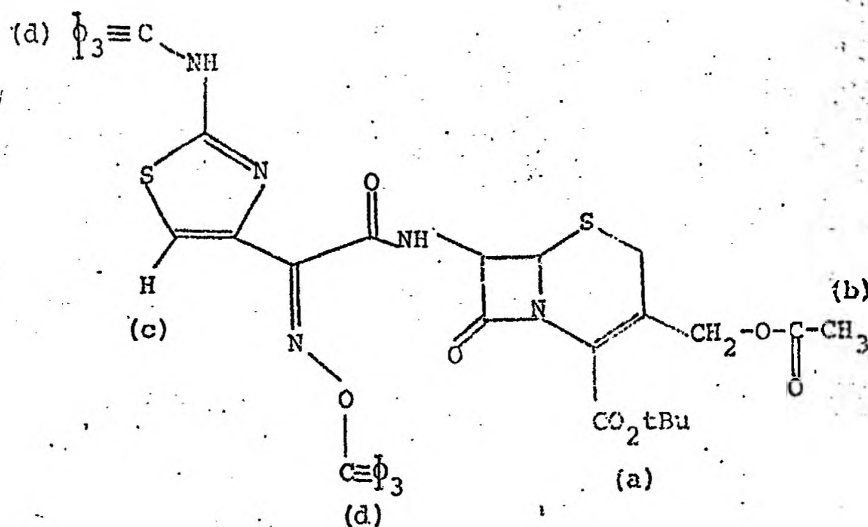
Se obtienen 5,8 g del producto esperado.

Análisis : C<sub>57</sub> H<sub>51</sub> O<sub>7</sub> N<sub>5</sub> S<sub>2</sub>

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

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

RMN (CDCl<sub>3</sub> 60 MHz)



(a) : singulete a 1,55 ppm

(b) : singulete a 2,06 ppm

(c) : singulete a 6,45 ppm

(d) : singulete a 7,31 ppm

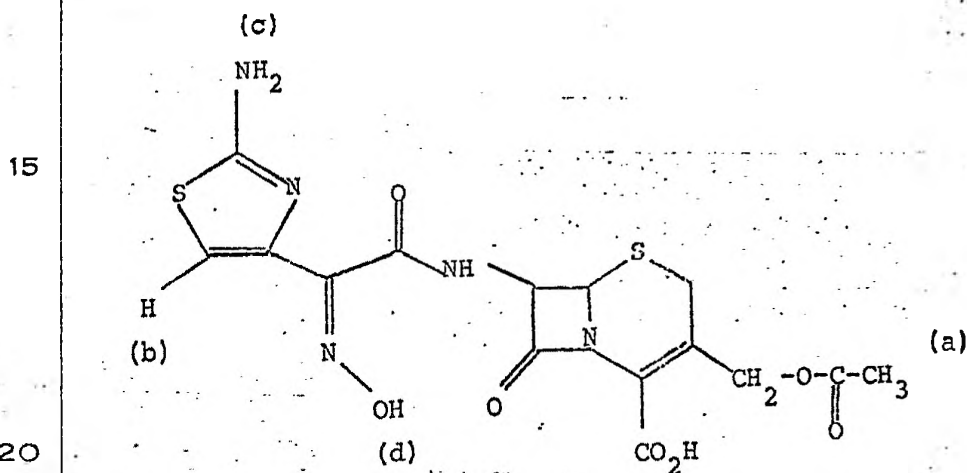
Etapa E: Acido 7- $\bar{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero, sin.

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

Este producto se disuelve en 6 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofura

no, se añaden 3 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%. Se agita 15 minutos a 50°C, se expulsan los disolventes, se recoge en éter se filtra con succión y se lava con éter. Se obtienen así 0,441 g de formiato del producto esperado. La sal se tritura en 2 cm<sup>3</sup> de agua que contiene tres gotas de piridina (pH  $\simeq$  6). Se filtra con succión, se lava con agua se seca y se obtienen 0,136 mg del producto esperado. El filtrado se lleva a sequedad, y después se recoge en etanol. Se filtra con succión, se lava con etanol y se obtienen 0,04 g de producto suplementario.

RMN (DMSO, 60 MHz)



(a) : singulete a 2,01 ppm.

(b) : singulete a 6,67 ppm

(c) : singulete a 7,08 ppm

(d) : singulete a 11,3 ppm

25

Ejemplo 36: Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido]-3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

30

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

1 Se introducen 43,2 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hi  
droxiimino-acetato de etilo isómero sin preparado en la  
etapa A del ejemplo 35 en 120 cm<sup>3</sup> de dimetil-formamida se-  
ca.

5 Se enfría a -35°C, se introducen 32 cm<sup>3</sup> de trietilami  
na, y después en 30 minutos por fracciones, 60 g de cloru-  
ro de tritilo. Se deja que la temperatura suba, se observa  
una disolución total, y después un calentamiento hasta 30°C.  
Después de una hora, se vierte sobre 1,2 litros de agua con-  
10 gelada que contiene 40 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico de 22% de  
Bé.

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

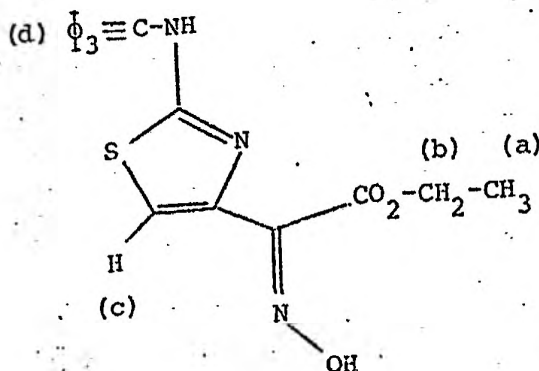
15 Se obtienen 69,3 g de clorhidrato.

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

20 Análisis : C<sub>26</sub> H<sub>23</sub> O<sub>3</sub> N<sub>3</sub> S; 1/4 H<sub>2</sub>O

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

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)



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

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

Se colocan 5,6 g del producto preparado en la etapa A en 56 cm<sup>3</sup> de dihidropirano redestilado. Se coloca en un baño de agua congelada, después se añaden 2,4 g de ácido  
 10 para-toluen-sulfónico.

Se agita una hora y media dejando que suba a la temperatura ambiente. Se vierte en una mezcla de 100 cm<sup>3</sup> de benceno, 100 cm<sup>3</sup> de agua y 2 cm<sup>3</sup> de trietilamina.

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

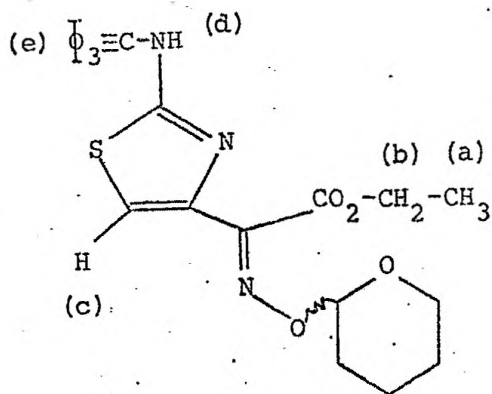
20 Análisis: Sal del ácido para-toluensulfónico C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>

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

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

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)

25



30

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

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

Se colocan 4,56 g del producto preparado en la etapa  
B en 45 cm<sup>3</sup> de dioxano y 8,4 cm<sup>3</sup> de sosa 2N. Se lleva a re-  
10 flujo durante una hora y media. Se enfría el baño de agua  
helada, precipitando la sal. Se filtra con succión, se la-  
va con dioxano acuoso y después con éter, y se obtienen  
4,66 g de sal de sodio.

Se obtiene el ácido disolviendo el producto en 50 cm<sup>3</sup>  
15 de dioxano, se acidifica con ácido fórmico (pH 5) y precipi-  
ta por 90 cm<sup>3</sup> de agua. p. de f. 180°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) 6,69 ppm (protón del ciclotiazó-  
lico); 7,31 (aromático).

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

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

Se expulsa el disolvente del filtrado a presión redu-  
cida, se disuelve en 1 cm<sup>3</sup> de éter y después se cromatogra-  
30 fía sobre columna de sílice eluyendo con éter.

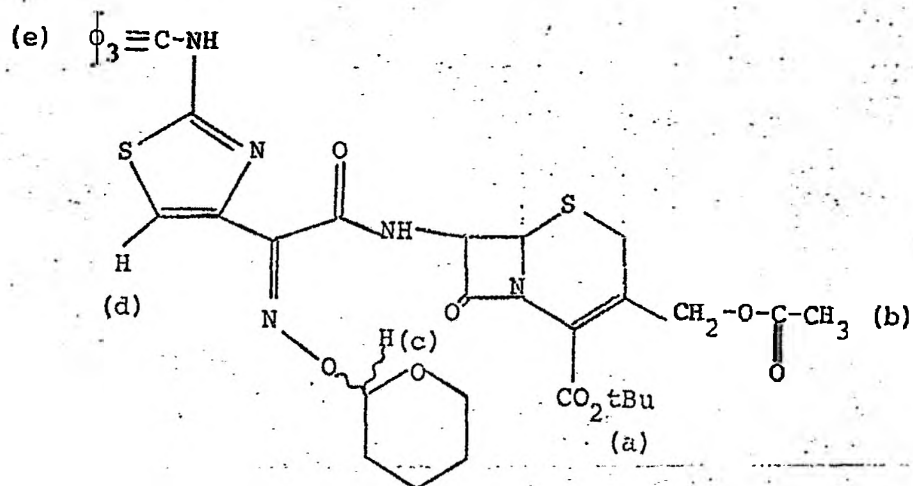
Se reúnen las fracciones de Rf 0,38, se expulsa el disolvente bajo presión reducida, se recoge con éter isopropílico, se disgrega, se filtra con succión se lava con éter isopropílico. Se obtienen 0,184 g del producto esperado.

Análisis : C<sub>43</sub> H<sub>45</sub> O<sub>8</sub> N<sub>5</sub> S<sub>2</sub>

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

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

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz)



(a) : 1,53 ppm

(b) : 2,07 ppm

(c) : 5,46 ppm

(d) : 6,76 ppm

(e) : 7,28 ppm

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

638 mg del producto obtenido según la etapa D se agitan 15 minutos a temperatura ambiente en 1,8 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético. Se añaden 18 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico y

1 se filtran con succión 404 mg del producto que ha precipi-  
tado. Estos 404 mg se recogen y agitan 15 minutos a 50°C  
con 2 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 50%. Se concentra a  
5 sequeidad bajo vacío a 30°C, se recoge con 1 cm<sup>3</sup> de etanol,  
se añade una gota de piridina y se filtra con succión el  
producto esperado.

Este producto es idéntico al obtenido en el ejemplo  
35.

Ejemplo 37: Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-  
10 tritil-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{3}$ -3-acetoxi-metil-cef-3-cm-4-  
carboxílico, isómero sin.

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

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

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

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

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

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

Se ponen 5,12 g de la sal de sodio obtenida en la etapa B en suspensión en 50 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Se añaden 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal. Se agita, se decanta, y se  
10 lava tres veces con 50 cm<sup>3</sup> de agua. Se seca, se filtra con succión y se concentran hasta sequedad. Se obtiene así el ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-tritil-hidroxiimino-acético, isómero sin.

El ácido obtenido se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se añaden 1,6 g de dicitclohexil-carbodiimida,  
15 se agita una hora a temperatura ambiente, se filtra con succión la dicitclohexilurea, se enfría a -10°C la solución, y se añaden 1,1 g de ácido 7-amino-cefalosporánico en solución en 10 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno y 1,2 cm<sup>3</sup> de trietil  
20 amina. Se agita 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal, se agita, se decanta, se lava con tres veces 50 cm<sup>3</sup> de agua, se seca, se filtra con succión y se concentra hasta sequedad.

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

30 La sal obtenida se desplaza por ácido clorhídrico nor

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

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

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

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

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

Se disuelven 0,613 g del ácido obtenido en los ejemplos 1, 2 ó 4 en una mezcla de 2 cm<sup>3</sup> de agua destilada, y 2 cm<sup>3</sup> de una solución molar de acetato de sodio en el metanol. Se añaden 60 mg de carbón activo, se filtra con succión, se lava con 2 cm<sup>3</sup> de metanol, se concentra hasta sequedad bajo vacío a 30°C, se recogen en etanol y se obtiene, después del filtrado con succión y secado, 0,432 g de la sal de sodio esperada. 25

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

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

Se ponen en suspensión en 8 cm<sup>3</sup> de metanol, 1,78 g del ácido obtenido en los ejemplos 1, 2 ó 4. Se añaden 8 cm<sup>3</sup> de solución molar de acetato de sodio en el metanol, 5 cristalizando inmediatamente la sal de sodio esperada. Se agita 15 minutos para completar la transformación, se filtra con succión, se lava con etanol, después con éter. Se obtienen 1,53 g de producto blanco cristalizado.

Análisis : C<sub>15</sub> H<sub>14</sub> O<sub>7</sub> N<sub>5</sub> S<sub>2</sub> Na

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

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

Infrarrojo (nujol)

15 C == O 1753, 1724, 1683 cm<sup>-1</sup>

NH, OH, 3597 cm<sup>-1</sup>

RMN (DMSO, 60 MHz)

Singulete a 2,01 ppm  $\begin{array}{c} \text{-C-CH}_3 \\ || \\ \text{O} \end{array}$

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

Singulete a 7,16 ppm (agrupación amina NH<sub>2</sub>)

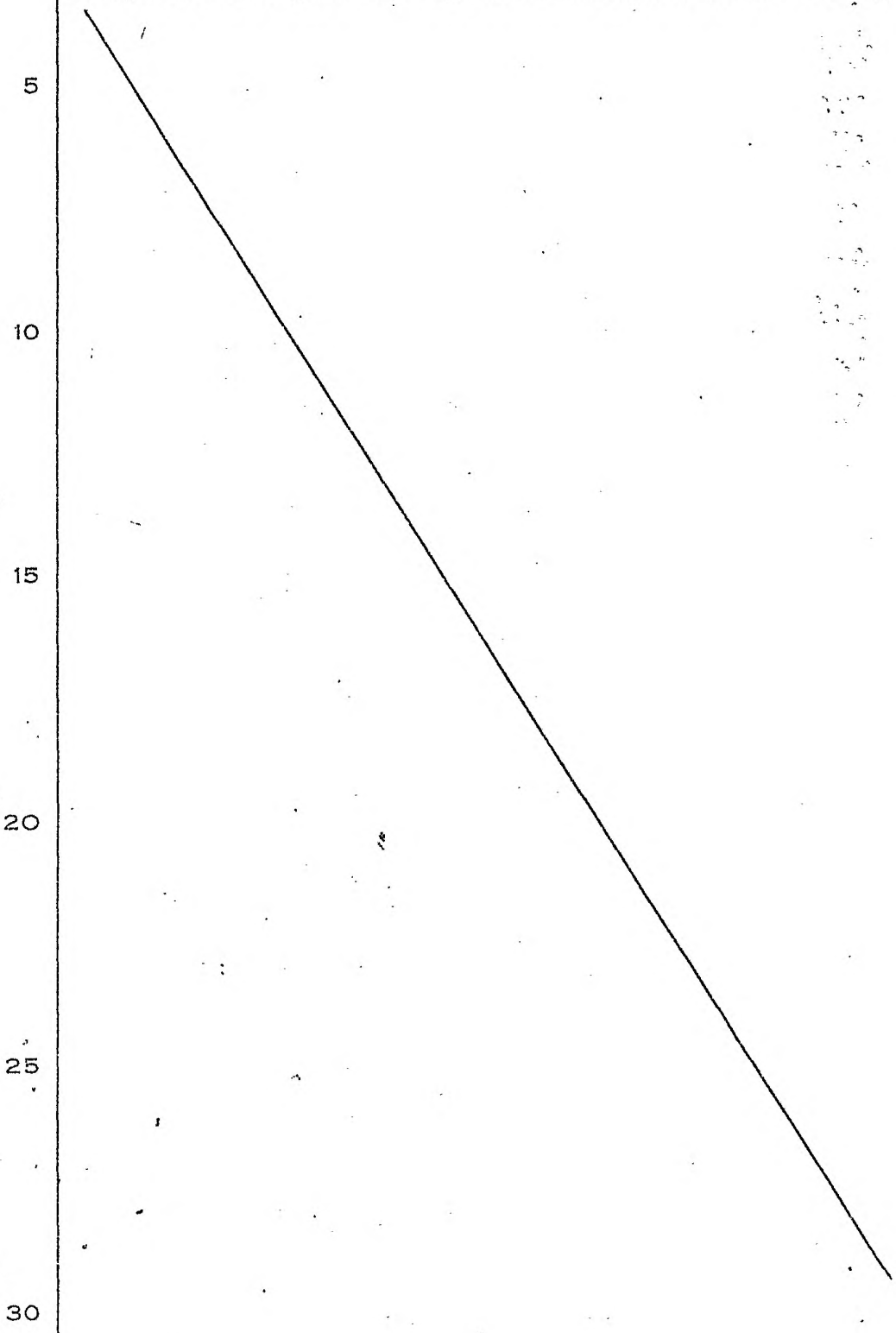
Ejemplo 41 : Se ha obtenido una preparación para inyección de fórmula:

25 Acido 7-/2-(amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetamido/-  
3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin ....  
..... 500 mg  
Excipiente acuoso estéril .....c.s.p. 5 cm<sup>3</sup>

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

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

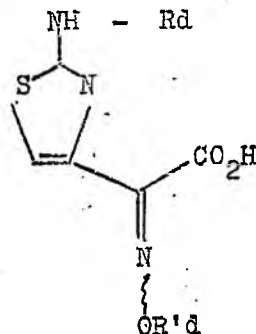
1	3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero <u>sin</u> .....	
	.....	250 mg
	Excipiente c.s. para una cápsula terminada a .....	400 mg



REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados del ácido tiazolil-imino-acético de fórmula IIc



en la que Rd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un grupo cloroacetilo y R'd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que cuando R'd representa un grupo cloroacetilo, ocurre lo mismo para Rd, caracterizado porque se hace reaccionar tiourea y luego una base con un producto de fórmula:

30

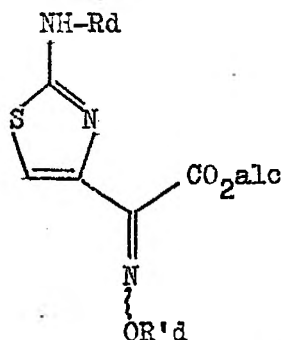
200678



1

para obtener un producto de fórmula Vc:

5



Vc

10

en la que Rd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un grupo cloroacetilo y R'd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis; un grupo cloroacetilo o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que cuando R'd representa un grupo cloroacetilo, ocurre lo mismo para Rd, producto de fórmula Vc que se trata con una base y luego con un ácido para obtener un producto de fórmula IIIc.

15

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de un producto de fórmula III' en la cual X representa un átomo de cloro.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de un producto de fórmula III' en la que X representa un átomo de cloro, y porque se trata un producto de fórmula IV obtenido con un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis para obtener un producto de fórmula Vc en la que Rd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis y R'd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un radical alcoholo saturado o

30

200678

1 insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, producto que se trata con una base y luego con un ácido para obtener un producto de fórmula IIc en la que Rd y R'd tienen el significado anterior.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se parte de un producto de fórmula III' en la que X representa un átomo de bromo y R'b representa un radical alcohol saturado, para obtener un producto de fórmula IV en la que R' representa un radical alcohol saturado, que se trata con un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis para obtener un producto de fórmula V en la que Rd representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis y R'd representa un radical alcohol saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, producto que se trata con una base y luego con un ácido para obtener un producto de fórmula IIc en la que Rd y R'd tienen el significado precedente.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que se obtienen productos de fórmula IIc en la forma sin, caracterizado porque se hace reaccionar tiourea y luego una base con un producto de fórmula III', sea operando en un disolvente acuoso, sea operando a temperatura ambiente, en presencia de una cantidad sensiblemente estequiométrica de tiourea y realizando la reacción en un tiempo limitado a algunas horas, sea operando por reunión de todas las condiciones enunciadas anteriormente, para obtener productos de fórmula IV que tiene la forma sin, producto de fórmula IV en la forma sin que se trata según las condiciones indicadas en la reivindicación 1ª para obtener sucesivamente pro-

1 ductos Vc y IIc que tienen la forma sin.

6a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, en el que se obtienen productos de fórmula IIc en la forma sin, caracterizado porque se hace reaccionar tiourea y luego una base con un producto de fórmula III' en la que X representa un átomo de cloro, en las condiciones indicadas en la reivindicación 5a.

7a.- Procedimiento según la reivindicación 3a, en el que se obtienen productos de fórmula IIc tales como los definidos en esta reivindicación 3a, caracterizado porque se hace reaccionar tiourea y luego una base con un producto de fórmula III', en la que X representa un átomo de cloro, en las condiciones indicadas en la reivindicación 5a.

8a.- Procedimiento según la reivindicación 4a, en el que se obtienen productos de fórmula IIc tales como los de finidos en esta reivindicación 4a, caracterizado porque se hace reaccionar tiourea y luego una base con un producto de fórmula III', en la que X representa un átomo de bromo y R'b representa un radical alcohilo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en las condiciones indicadas en la reivindicación 5a.

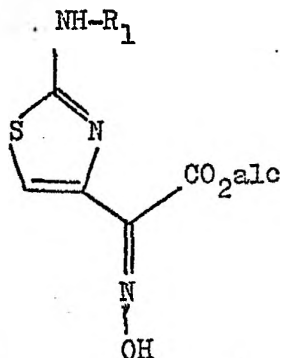
9a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado porque se parte de un producto de fórmula III' en la que X representa un átomo de cloro y R'b representa un átomo de hidrógeno, para obtener un producto de fórmula IV en la que R' representa un átomo de hidrógeno, producto que se trata con un equivalente de un derivado funcional de un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis para obtener un producto de fórmula X

30

200678

1

5



10

15

en la que  $R_1$  representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, producto que se trata con un agente de alcoholilación para obtener un producto de fórmula Vc en la que Rd tiene los valores de  $R_1$  y R'd representa un radical alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, producto que se trata con una base y luego con un ácido para obtener un producto de fórmula Iic en la que Rd tiene los valores de  $R_1$  y R'd representa un radical alcoholilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

20

25

30

10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que se prepara ácido 2-(trítillamino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acético correspondiente a un producto de fórmula Iic en la que Rd representa un radical trítilo y R'd representa un radical metilo, caracterizado porque se hace reaccionar en etanol a temperatura ambiente, durante dos horas aproximadamente,  $\gamma$ -cloro- $\alpha$ -metoxiimino-acetil-acetato de etilo, correspondiente a un producto de fórmula III' en la que X representa un átomo de cloro, R'b representa un radical metilo y alc representa un radical etilo, y una cantidad prácticamente estequiométrica de tiourea, luego se trata el producto obtenido con acetato de potasio, después se trata el producto de fórmula IV obtenido, fórmula en la

1 cual R' representa un radical metilo y alc representa un  
radical etilo, con cloruro de tritilo a baja temperatura  
en presencia de trietilamina, y seguidamente se trata el  
producto de fórmula Vc obtenido, fórmula en la cual Rd  
5 representa un radical tritilo, R'd representa un radical  
metilo y alc representa un radical etilo, con sosa diluida  
a reflujo en dioxano y luego con ácido clorhídrico diluido.

lla.- Procedimiento de preparación de nuevos deri-  
vados del ácido tiazolil-imino-acético.

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

Esta Memoria consta de CIENTO CUATRO hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 JUN 1978

15

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por cada

20

25

30

200678

VAL