

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

| | | |
|---------|----------------------------|---------|
| (10) ES | (11) NUMERO | (10) A1 |
| | 468169 | |
| | (22) FECHA DE PRESENTACION | |
| | 22.MAR.1978 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-------------------|------------|-----------|
| (50) PRIORIDADES: | | |
| (51) NUMERO | (52) FECHA | (53) PAIS |
| 77-08988 | 25-3-77 | Francia |
| 77-36512 | 5-12-77 | " |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (54) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D/A61K | |

| |
|--|
| (54) TITULO DE LA INVENCION |
| "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS OXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 3-ACETOXIMETIL-7-AMINOTIAZOLIL-ACETAMIDO-CEFALOSPORANICO" |

| |
|---------------------------|
| (71) SOLICITANTE (S) |
| ROUSSEL-UCLAF (17 88 F/E) |

| |
|---|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| 35 Bd des Invalides, 75007 París, Francia |

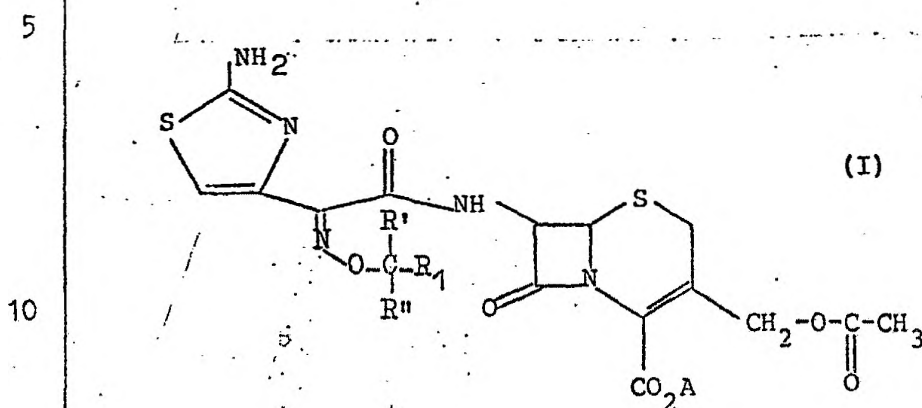
| |
|--------------------|
| (72) INVENTOR (ES) |
| René Heymes |

| |
|-------------------|
| (73) TITULAR (ES) |
| |

| |
|---|
| (74) REPRESENTANTE |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.308) |

MCS/.

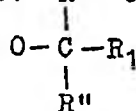
1 La presente invención tiene como objeto un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 3-acetoximetil-7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula general I:



15 en la cual R₁ representa, bien sea un radical -CO₂R'₁, en el cual R'₁ representa un radical alcchilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de amonio o de una base orgánica aminada, o bien R₁ representa un radical nitrilo, o bien R₁ representa un radical carbamoilo CONH₂, A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio,

20 de amonio, o de una base orgánica aminada, R' y R'', idénticas o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, encontrándose el agrupamiento R' en la posición sin, enten

25



diéndose que en el caso de que R₁ represente un radical CO₂R'₁ en el cual R'₁ representa un átomo de hidrógeno, A representa un átomo de hidrógeno y cuando R₁ representa un radical CO₂R'₁, en el cual R'₁ representa un equivalente de

30

1 -metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de amonio, o de una base orgánica aminada, A' representa el mismo equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de amonio o de una base orgánica aminada.

5 Entre los valores o significados de R'_1 , se pueden citar los siguientes valores: metilo, etilo, propilo, isopropilo.

10 Entre los valores preferentes de R'_1 , se pueden citar igualmente, un equivalente de sodio, de potasio, de litio, de calcio o de magnesio; entre las bases orgánicas, se pueden citar la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la metilamina, la propilamina, la N,N-dimetiletanolamina, el tris(hidroximetil)aminometano, la arginina o la lisina.

15 A puede representar uno cualquiera de los equivalentes de metales alcalinos, alcalinotérreos, de magnesio, de amonio, o de una base orgánica aminada, mencionados arriba para R'_1 .

20 R' y R'' pueden representar los radicales metilo, etilo, propilo o isopropilo.

25 La invención tiene particularmente como objeto, un procedimiento de preparación de los productos de fórmula general I tal como se han definido arriba, en la cual R_1 representa un radical $CO_2R'_1$, en el cual R'_1 representa un radical alcoholilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de amonio o de una base orgánica aminada, y R' y R'' representan, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno.

30 Entre los productos de fórmula general I se pue-

1 den citar, especialmente, los productos descritos a continuación en los ejemplos y, en particular:

5 - el ácido 7-/2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-carbeto-
xi-metil-oxiimino-acetamido/3-acetoximetil-cef-3-em-4-car-
boxílico, isómero sin;

- el ácido 7-/2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-
-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-
-em-4-carboxílico, isómero sin,

10 - el ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-//(cianometil)-oxi/-imino/-acetil/-amino/-cef-3-
-em-4-carboxílico, isómero sin,

- el ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-//(amino-carbonil)-metil/-oxi/-imino/-acetil/-ami-
no/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

15 - el ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-//(1-carboxi-1-metil-etil)-oxi/imino/acetil/-ami-
no/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, así como sus sa-
les con los metales alcalinos, alcalinotérreos, magnesio,
amoníaco y las bases orgánicas aminadas y, más especialmen-
20 te:

- la sal disódica del ácido 7-/2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-hidroxi-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/3-aceto-
ximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

25 - la sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-
-(2-amino-tiazol-4-il)2-//(cianometil)oxi/-imino/-acetil/-
-amino/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

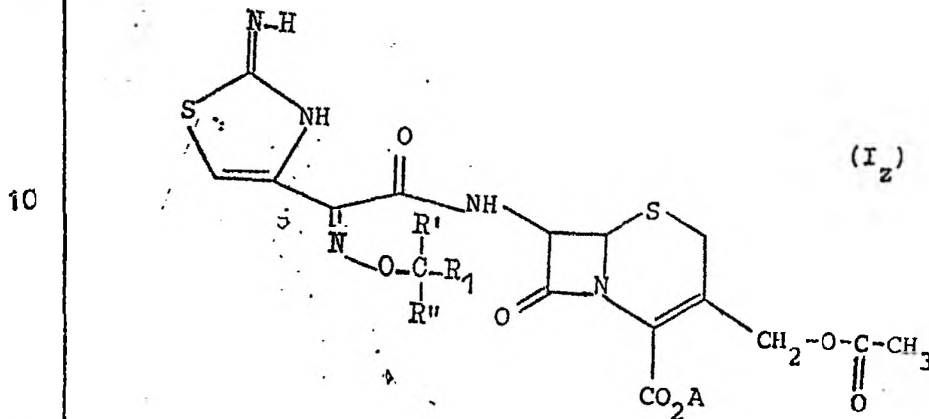
- la sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-
(2-amino-tiazol-4-il)2-//(amino-carbonil)-metil/-oxi/-imi-
no/-acetil/-amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, y

30 - la sal disódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-

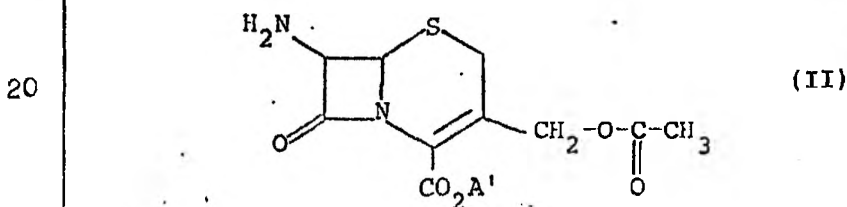
1 (2-amino-tiazol-4-il)-2-//(1-carboxi-1-metil-etil)-oxi/-ini-
no/-acetil/-amino/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se entiende que los productos de fórmula I cita-
dos precedentemente pueden existir:

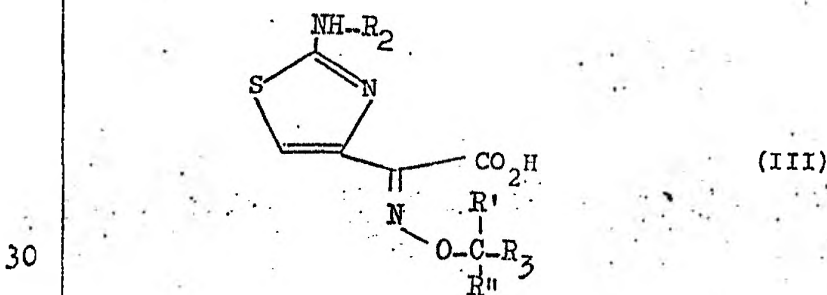
- 5 - O bien en la forma indicada por dicha fórmula I;
- O bien en la forma de productos de fórmula I₂:



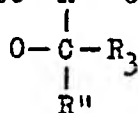
15 El procedimiento de preparación de los compues-
tos de fórmula I, objeto de la invención, se caracteriza
porque se trata un producto de fórmula II:



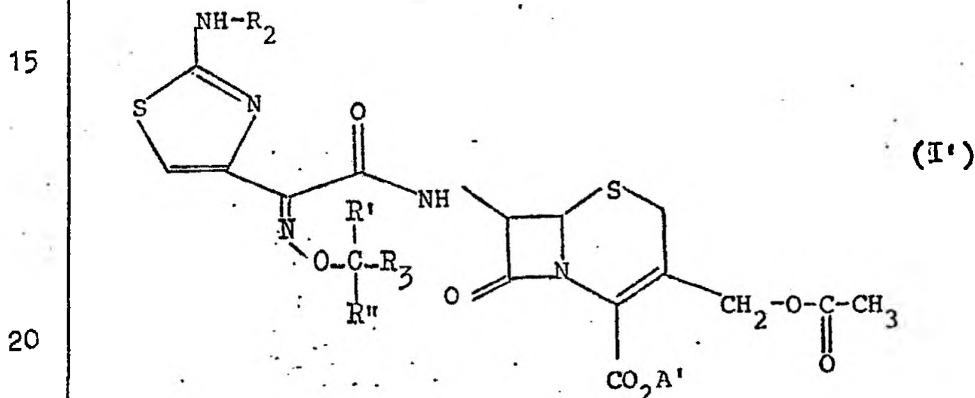
en la cual A' representa un átomo de hidrógeno o un agru-
pamiento éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida
25 o por hidrogenólisis mediante un ácido de la fórmula III



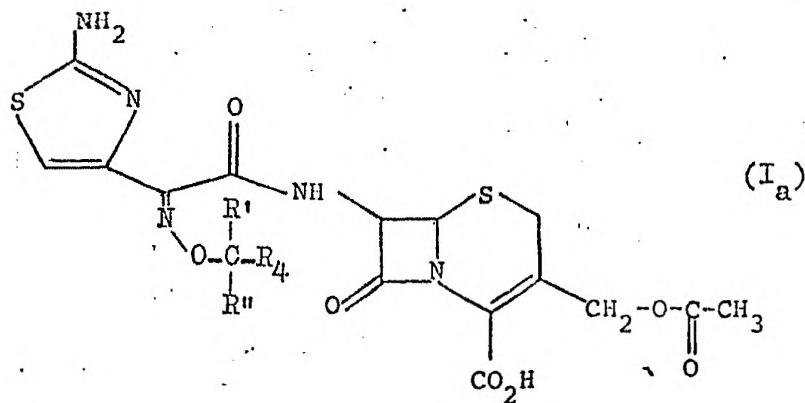
1 - o un derivado funcional de este ácido, fórmula III en la
 cual R_2 representa un agrupamiento fácilmente eliminable
 por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un radical clo
 roacetilo, R_3 representa o bien un agrupamiento $CO_2R''_1$, en
 5 el cual R''_1 representa un radical alcoholo que tiene de 1
 a 3 átomos de carbono, o un agrupamiento éster fácilmente
 eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, o
 bien R_3 representa un radical nitrilo, o bien un radical
 carbamoilo $-CONH_2$, R' y R'' tiene el significado indicado
 10 arriba, y el agrupamiento R' está en la posición sin,



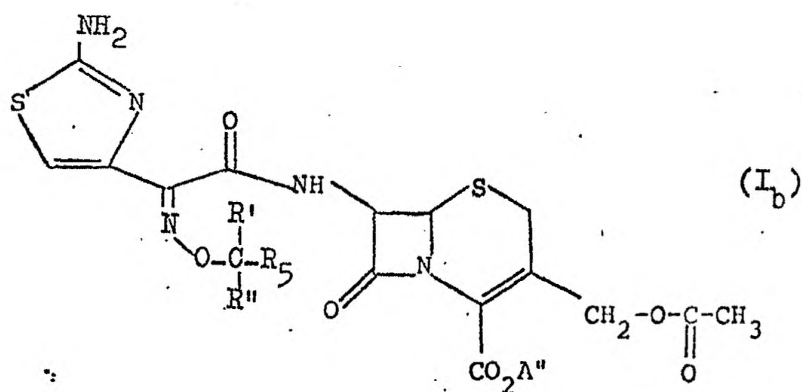
para obtener un producto de fórmula I':



en la cual R_2 , R_3 , R' , R'' y A' tienen el significado indi-
 cado arriba, el cual se trata con uno o varios agentes es-
 cogidos entre el grupo formado por los agentes de hidróli-
 25 sis ácida, de hidrogenolisis y la tiourea, según los valo-
 res de R_2 , R''_1 y A' , para obtener un producto de la fórmu-
 la I_a:



10 en la cual R_4 representa un radical $\text{CO}_2\text{R}''_2$, en el cual R''_2 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un átomo de hidrógeno, o bien R_4 representa un radical nitrilo, o bien R_4 representa un radical carbamoilo CONH_2 , y R' y R'' tienen el significado indicado arriba, y que corresponde a un producto de fórmula I, en la cual R_1 tiene el significado de R_4 , y A representa un átomo de hidrógeno, producto de fórmula I_a que se salifica llegado el caso, según los métodos usuales para obtener los productos de la fórmula I_b:



30 en la cual R_5 representa o bien un radical $\text{CO}_2\text{R}''_3$ en el cual R''_3 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de amonio o de una base orgánica

1 ca aminada, o bien un radical nitrilo, o bien un radical
carbamoilo CONH_2 , A" representa un equivalente de metal
alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de amonio o de una
base orgánica aminada, entendiéndose que si R_5 representa
5 un agrupamiento $\text{CO}_2\text{R}''_3$, en el cual R''_3 representa un equi-
valente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio, de
amonio o de una base orgánica aminada, A" representa el
mismo equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de
magnesio, de amonio o de una base orgánica aminada, R' y
10 R" tienen el significado indicado precedentemente, y que
corresponde a un producto de la fórmula I, en la cual R_1
tiene el valor de R_5 y A el de A".

Como agrupamiento fácilmente eliminable por hi-
drólisis ácida o por hidrogenolisis que puede representar
15 R_2 , se pueden citar los agrupamientos ter-butoxicarbonilo,
tritrilo, bencilo, dibencilo, dicloroetilo, carbobenciloxi,
formilo, tricloroetoxicarbonilo ó 2-tetrahidropiraniilo.

Entre los radicales éster fácilmente eliminables
por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, que puede repre-
20 sentar R''_1 , se pueden citar los radicales benzhidrilo, ter-
-butilo, bencilo, parametoxi-bencilo y tricloroetilo.

A' puede representar uno cualquiera de los radi-
cales éster fácilmente eliminables por hidrólisis ácida o
por hidrogenolisis, mencionados arriba para R''_1 .

25 En un modo preferente de ejecución del procedi-
miento, se trata el producto de fórmula II con un derivado
funcional del ácido de fórmula III, tal como el anhídrido
o el cloruro de ácido, pudiendo formarse el anhídrido in
situ por la acción del cloroformiato de isobutilo o de la
30 díciclohexilcarbodiimida sobre el ácido. Igualmente, se

1 pueden utilizar otros halogenuros o incluso otros anhídri-
dos formados in situ por la acción de otros cloroformatos
de alcohol, de una dialcohol carbodiimida, o de otra di-
cicloalcoholcarbodiimida. Igualmente, se pueden utilizar
5 otros derivados de ácidos, tales como la azida de ácido,
la amida de ácido o un éster de ácido activado, formado,
por ejemplo, con la hidroxisuccinimida, el paranitrofenol
o el 2,4-dinitrofenol. En el caso en que la reacción del
producto de fórmula II se efectúe con un halogenuro del áci-
10 do de fórmula general III o con un anhídrido formado con
un cloroformiato de isobutilo, se procede, de preferencia,
en presencia de un agente básico.

Como agente básico se puede escoger, por ejemplo
un carbonato de metal alcalino o una base orgánica terciaria,
15 tal como la N-metilmorfolina, la piridina o una trial-
coholamina, tal como la trietilemina.

La transformación de los productos de fórmula I'
en productos de fórmula I_a, tiene como fin reemplazar el
substituyente R₂ por un átomo de hidrógeno, reemplazar el
20 substituyente R''₁, cuando éste representa un agrupamiento
éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hi-
drogenolisis, por el radical R''₂, que representa un átomo
de hidrógeno, y de reemplazar el substituyente A', cuando
éste representa un agrupamiento éster fácilmente elimina-
25 ble por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, por un áto-
mo de hidrógeno.

Para hacer esto, se utilizan uno o varios agen-
tes de hidrólisis ácida, cuando R₂ representa un agrupa-
miento fácilmente eliminable por hidrólisis ácida, R₃ no
30 representa un agrupamiento CO₂R''₁, en el cual R''₁ represen

1 -ta un agrupamiento éster fácilmente eliminable por hidrogenólisis, A' representa un átomo de hidrógeno o un agrupamiento éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida.

5 Se utilizan uno o varios agentes de hidrogenólisis, cuando R_2 representa un agrupamiento fácilmente eliminable por hidrogenólisis, R_3 no representa un agrupamiento $CO_2R''_1$, en el cual R''_1 representa un agrupamiento éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida, y A' representa un átomo de hidrógeno o un agrupamiento éster fácilmente eliminable por hidrogenólisis.

10 El producto de fórmula I' se trata con uno o varios agentes de hidrólisis ácida y con uno o varios agentes de hidrogenólisis, cuando uno por lo menos de los sustituyentes R_2 , R''_1 y A' representan un agrupamiento fácilmente eliminable por hidrólisis ácida, y uno por lo menos de estos agrupamientos representa un agrupamiento fácilmente eliminable por hidrogenólisis.

15 El producto de fórmula I' se trata con tiourea y eventualmente, con uno o varios agentes de hidrólisis ácida o de hidrogenólisis, según los valores de R''_1 y A', cuando R_2 representa un radical cloroacetilo.

20 Como agente de hidrólisis ácida al cual se someten eventualmente los productos de fórmula I', se pueden citar el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, o el ácido acético. Estos ácidos pueden ser empleados en forma anhidra o en solución acuosa. Igualmente, se puede utilizar el sistema cinc-ácido acético.

25 Preferentemente, se utiliza un agente de hidrólisis ácida, tal como el ácido trifluoroacético anhidro, o los ácidos fórmico o acético acuosos, para eliminar los

1 -agrupamientos ter-butoxicarbonilo o tritilo, que pueden es-
tar representados por el radical R_2 , o los agrupamientos
benzhidrilo, ter-butilo o parametoxibencilo, que pueden es-
tar representados por A' y R''_1 .

5 Preferentemente, se utiliza el sistema cinc-áci-
do acético, para eliminar el agrupamiento tricloroetilo,
que puede estar representado por R_2 , R''_1 y A' .

Preferentemente, se utiliza un agente de hidroge-
nolisis, tal como el hidrógeno en presencia de un cataliza-
10 dor, para eliminar los agrupamientos benzhidrib y carboben-
ciloxi, que pueden estar representados por R_2 , y bencilo,
que puede estar representado por R''_1 y A' .

La reacción de la tiourea sobre el producto de
fórmula I', en el cual R_2 representa un agrupamiento clo-
15 roacetilo, se realiza, preferentemente, en un medio neutro
o ácido. Este tipo de reacción está descrita por MASAKI
(JACS, 90, 4508 (1968)).

La salificación de los productos de fórmula I₂
puede efectuarse según los métodos usuales. La salifica-
20 ción puede obtenerse, por ejemplo, por la acción sobre es-
tos ácidos, de una base mineral, tal como, por ejemplo,
hidróxido sódico o potásico, o bicarbonato sódico, o de una
sal de un ácido carboxílico alifático sustituido o no sus-
tituido, tal como el ácido dietilacético, el ácido etilhe-
25 xanoico o, más especialmente, el ácido acético.

Las sales preferidas de los ácidos precedentemen-
te citados, son las sales sódicas.

La salificación puede igualmente obtenerse por
la acción del amoníaco o de una base orgánica, como la
30 trietilamina, la dietilamina, la trimetilamina, la propila

1 -mina, la N,N-dimetiltanolamina, o el tris(hidroximetil)-
aminometano. Aquella puede obtenerse también por la acción
de la arginina o de la lisina.

5 Para la preparación de las sales, los solvatos
de los ácidos libres pueden igualmente ser utilizados como
productos de partida, en lugar de los ácidos libres.

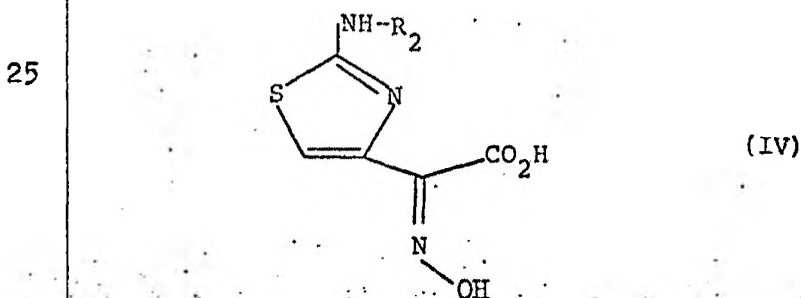
Esta salificación se realiza de preferencia en
un disolvente o en una mezcla de disolventes, tales como
agua, éter etílico, metanol, etanol o acetona.

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

Las sales cristalizadas se preparan de preferen-
cia haciendo reaccionar los ácidos libres con una de las
sales de los ácidos carboxílicos alifáticos mencionados
15 arriba, preferentemente, con acetato sódico.

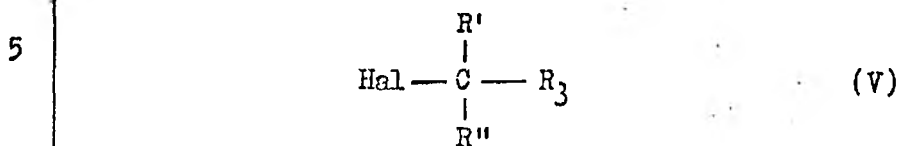
En la preparación de una sal sódica, la reacción
se realiza en un disolvente orgánico apropiado, tal como,
por ejemplo, metanol, disolvente que puede contener peque-
ñas cantidades de agua.

20 La invención tiene igualmente como objeto, un
procedimiento de preparación de los productos de fórmula
III, caracterizado porque se hace actuar, en presencia de
una base fuerte, sobre un producto de la fórmula IV:

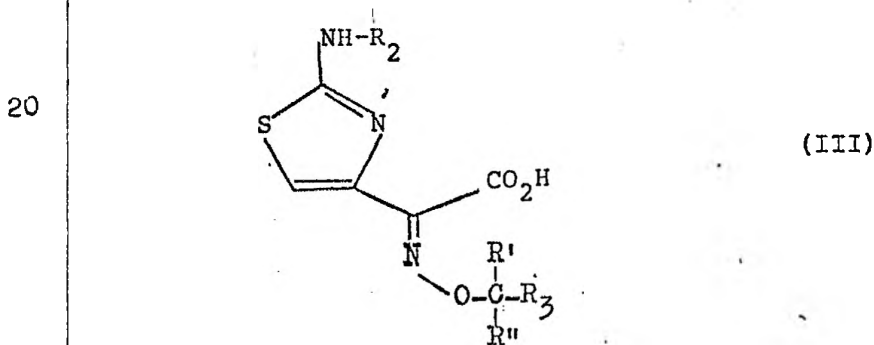


30 en la cual R₂ representa un agrupamiento fácilmente elimi-

1 nable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, o un radi-
 cal cloroacetilo, y el agrupamiento OH está en la posición
 sin, un producto de la fórmula V:

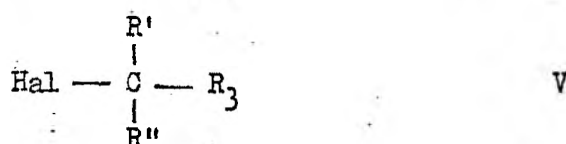


en la cual Hal representa un átomo de halógeno, R' y R'',
 idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno
 10 o un radical alcohilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono,
 y R₃ representa o bien un agrupamiento CO₂R''₁, en el cual
 R''₁ representa un radical alcohilo que tiene de 1 a 3 áto-
 mos de carbono o un agrupamiento fácilmente eliminable por
 hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, o bien R₃ represen-
 15 ta un radical nitrilo, o bien R₃ representa un radical car-
 bamóilo -CONH₂, para obtener un producto esperado de fórmu-
 la III:

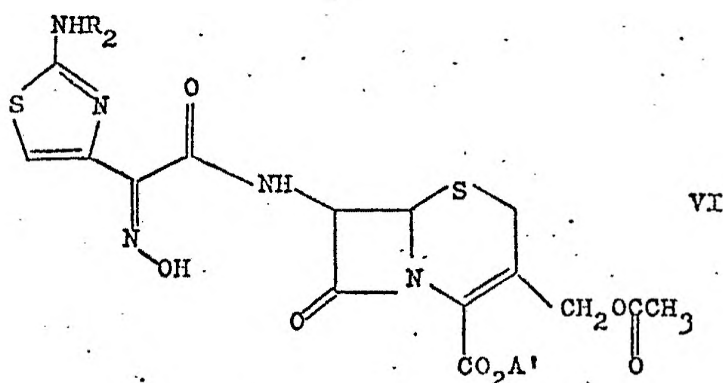


25 En un modo preferente de ejecución del procedi-
 miento anterior, la base fuerte que se utiliza es el ter-
 -butilato potásico, el hidruro sódico o potasa alcohólica.
 El halogenuro utilizado es preferentemente el bromuro, pero
 30 igualmente se puede utilizar el cloruro o el yoduro.

1 La presente solicitud tiene igualmente como objeto, un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula I', isómero sin, tal como se han definido arriba, caracterizado porque se hace actuar, en presencia de una
5 base, un producto de la fórmula V:



10 en la cual Hal representa un átomo de halógeno y R', R'' y R₃ tienen el significado precedente, sobre un producto de la fórmula VI isómero sin

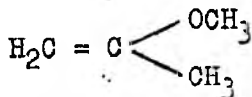


en la cual R₂ y A' tienen el significado precedente, para obtener un producto de fórmula I', isómero sin.

25 En un modo preferente de ejecución del procedimiento anterior, la base en presencia de la cual se hace actuar el producto de fórmula V sobre el producto de fórmula VI, se escoge el grupo formado por la trietilamina, la piridina o el óxido de plata. El disolvente en el cual se efectúa la reacción se escoge, preferentemente, entre cloruro de metileno, benceno, acetonitrilo, acetato de etil
30 lo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o dimetilformami

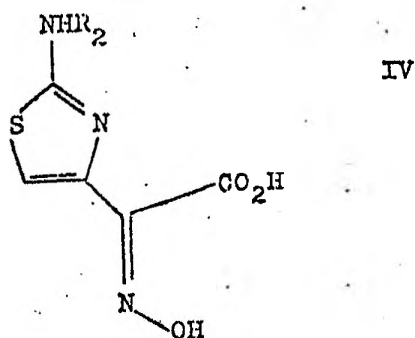
1 -da.

La presente solicitud tiene igualmente como objeto, un procedimiento caracterizado porque se prepara el producto de la fórmula VI, haciendo actuar al isopropenilmetiléter de fórmula:



sobre un producto de la fórmula IV, isómero sin

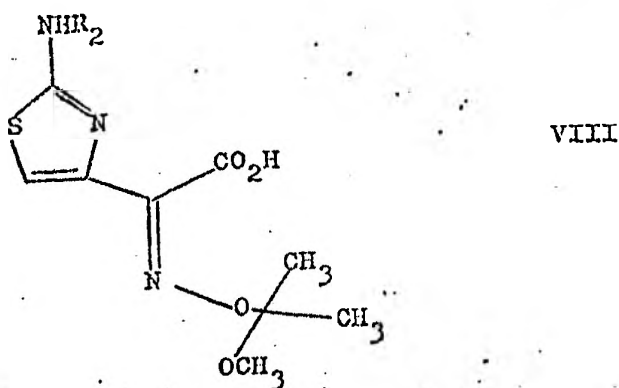
10



15

fórmula en la cual R₂ representa un agrupamiento fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, o un radical cloroacetilo, para obtener un producto de la fórmula VIII

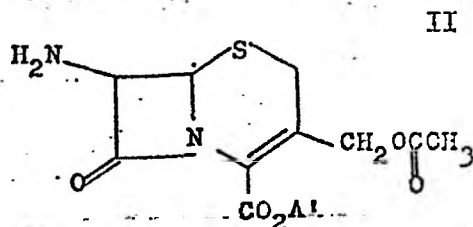
20



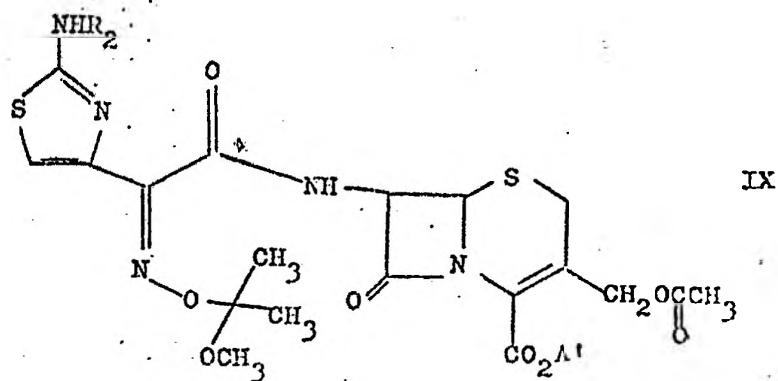
25

30 ácido de fórmula VIII, o derivado funcional de este ácido,

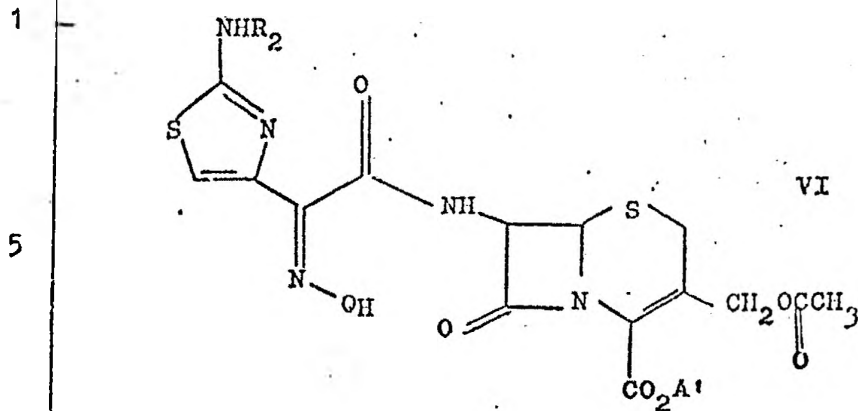
1 - con el cual se trata un producto de la fórmula II:



5
fórmula en la cual A' representa un átomo de hidrógeno o un
agrupamiento éster fácilmente eliminable por hidrólisis
ácida o por hidrogenolisis, para obtener un producto de la
10 fórmula IX:



15
en la cual R₂ y A' tienen el significado precedente, pro-
ducto de la fórmula IX, en el cual A' representa un átomo
de hidrógeno el cual se esterifica, llegado el caso, por
los métodos usuales, para obtener los productos de la fór-
mula IX, en la cual A' representa un agrupamiento éster
fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogeno-
25 lisis, producto de fórmula IX que se trata con un ácido en
condiciones moderadas, para obtener el producto de la fór-
mula VI



10 La acción del isopropenilmetiléter sobre el producto de la fórmula IV se efectúa eventualmente en presencia de un ácido, por ejemplo en presencia de ácido paratoluensulfónico. Igualmente se puede utilizar como producto de partida, una sal de ácido mineral del producto de la fórmula IV, tal como el clorhidrato. En este caso, no es necesaria la presencia de un ácido y se obtiene la amina libre por neutralización al final de la reacción, con una base, tal como la piridina.

15

20 La condensación del producto de fórmula VIII sobre el ácido 7-amino cefalosporánico o sobre uno de sus ésteres de fórmula II, se efectúa en las condiciones descritas precedentemente para la acción de los productos de la fórmula III, sobre los mismos productos de la fórmula II.

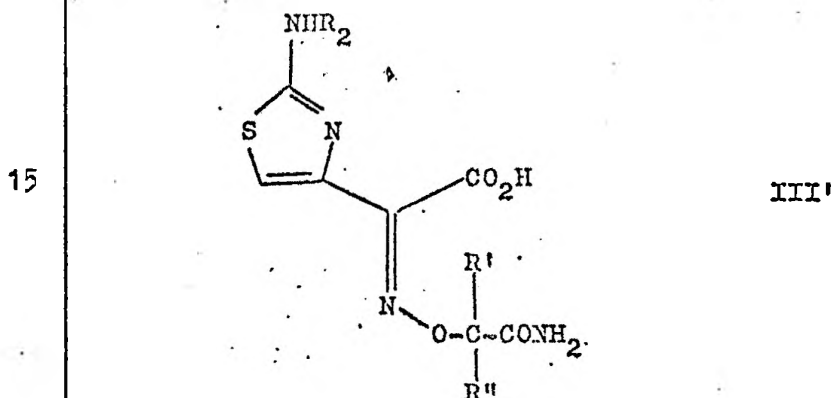
25 La esterificación eventual de los productos de la fórmula IX, en la cual A' representa un átomo de hidrógeno, se efectúa en las condiciones habituales. Se puede utilizar, por ejemplo, un derivado diazoico, tal como el diazodifenilmetano.

30 La transformación de los productos de la fórmula IX en productos de la fórmula VI, tiene como finalidad, extirpar el agrupamiento protector de la oxima, 1-metil-1-met

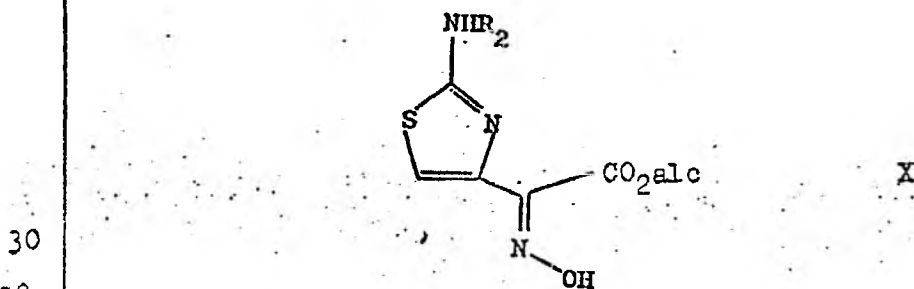
1 xi-etilo. Esta reacción se efectúa en un medio ácido, en
condiciones suficientemente suaves para que los agrupamien-
tos protectores R_2 y A' , que pueden ser igualmente excindi-
bles en un medio ácido, no sean tocados.

5 Para hacer esto, se opera, por ejemplo, utilizan-
do ácido clorhídrico acuoso aproximadamente 1 N ó 2 N, a la
temperatura ambiente, durante un tiempo comprendido entre
aproximadamente 30 minutos y algunas horas.

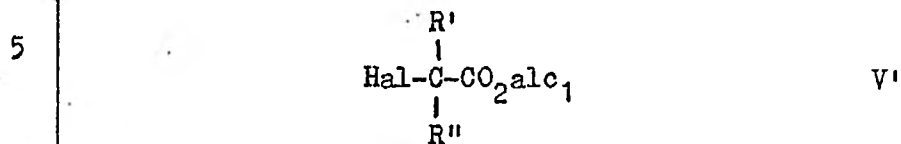
10 La presente invención tiene igualmente como obje-
to, un procedimiento de preparación de los productos de la
fórmula III', isómero sin



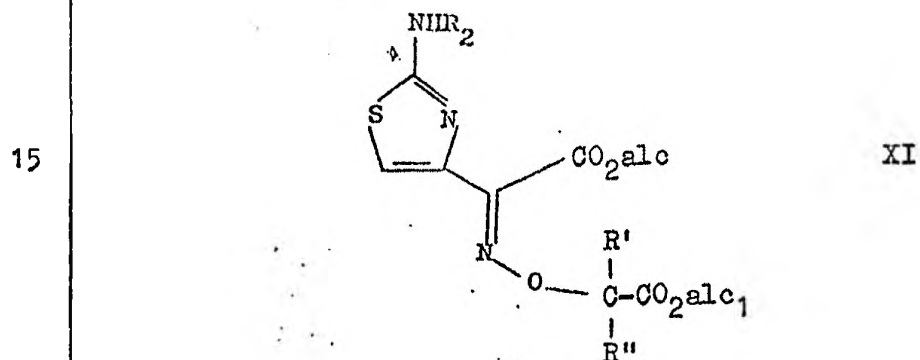
20 en la cual R_2 , R' y R'' tienen el significado indicado an-
teriormente y corresponden a los productos de la fórmula
III, tal como se han definido anteriormente, en la cual
 R_3 representa un radical carbamoilo CONH_2 , caracterizado
porque se trata, en presencia de una base, un producto de
25 la fórmula X, isómero sin



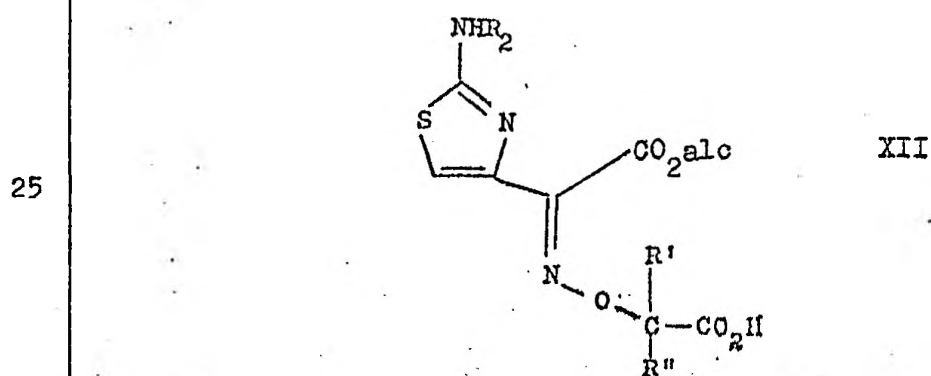
1 fórmula en la cual alc representa un radical alcoholo que
 tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con un producto de fór-
 mula V':



en la cual Hal, R' y R'' tienen el significado indicado arri-
 ba, y alc₁ representa un radical alcoholo que tiene de 1 a
 10 4 átomos de carbono, para obtener un producto de fórmula
 XI:

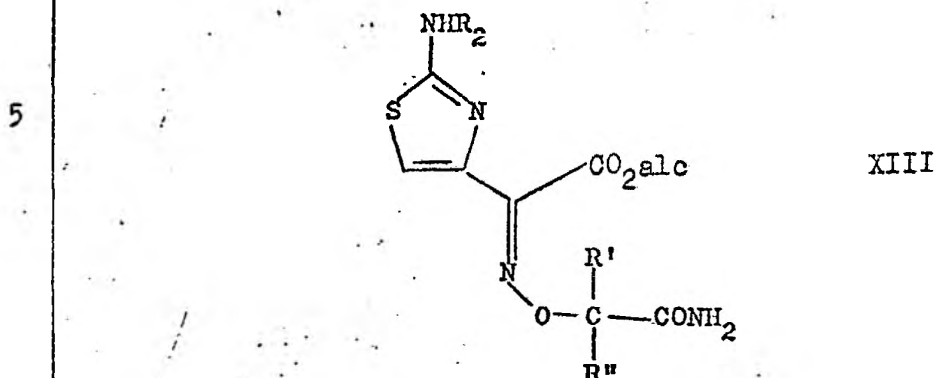


20 producto que se trata con una base y, después, con un áci-
 do, para obtener un producto de la fórmula XII



30 producto de fórmula XII del cual se forma primeramente un

1 derivado reactivo y, después, se trata con amoníaco, para
obtener el producto de fórmula XIII



producto de fórmula XIII que se trata con una base y, des-
pués, con un ácido, para obtener el producto de fórmula
III' esperado.

15 En un modo preferente de ejecución del procedi-
miento anterior, la reacción del producto de la fórmula
V' con el producto de la fórmula X se realiza en presencia
de una base, tal como carbonato potásico. Sin embargo, se
pueden utilizar otras bases, tales como sosa, potasa o
trietilamina.

20 El halogenuro que se utiliza preferentemente, es
el bromuro, pero se puede utilizar igualmente el cloruro o
el yoduro.

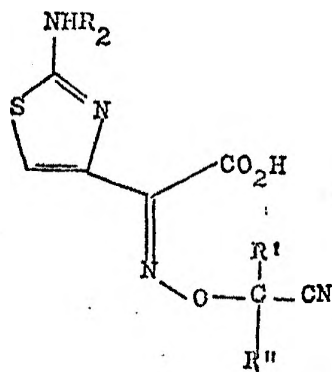
25 La transformación del producto de la fórmula XI
en el producto de la fórmula XII se realiza en condiciones
suaves, a fin de saponificar el agrupamiento CO₂alc. Por
lo tanto, se puede operar, por ejemplo, en presencia de
aproximadamente un solo equivalente de una base, tal como
sosa, potasa o hidróxido bórico y, preferentemente, a la
temperatura de un baño de agua helada, durante aproxima-
30 damente una hora.

1 El ácido que se utiliza seguidamente, es preferen-
 temente ácido clorhídrico acuoso. Sin embargo, se puede uti-
 lizar ácido sulfúrico diluido o ácido acético.

5 El derivado reactivo del ácido de la fórmula XII,
 que se emplea preferentemente, es el anhídrido mixto forma-
 do por ejemplo in situ por la acción del cloroformiato de
 isobutilo. Sin embargo, se pueden utilizar otros derivados
 reactivos, tales como los ésteres activados formados por
 ejemplo con hidroxisuccinimida, el para u orto-nitrofenol,
 10 o el 2,4-dinitrofenol, o el anhídrido simétrico formado por
 la acción de una carbodiimida, tal como la dicitclohexilcar-
 bodiimida.

La saponificación y, después, la nueva acidifica-
 ción del producto de la fórmula XIII, se efectúa en las
 15 condiciones actuales. Se utiliza, por ejemplo, como base,
 la sosa y se vuelve a acidificar con ácido clorhídrico.

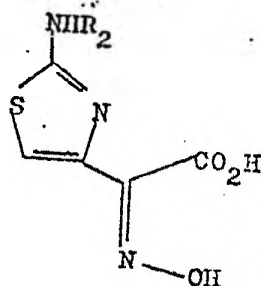
La presente solicitud tiene igualmente como obje-
 to, un procedimiento de preparación de los productos de
 fórmula III", isómero sin



III"

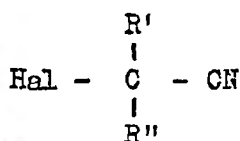
25 en la cual R₂, R' y R" tienen el significado indicado arriba,
 y que corresponden a los productos de fórmula III, tal
 30 como se han definido arriba, en la cual R₃ representa un

1 - radical nitrilo, caracterizado porque se trata en presen-
 5 - cia de una base, un producto de la fórmula IV isómero sin



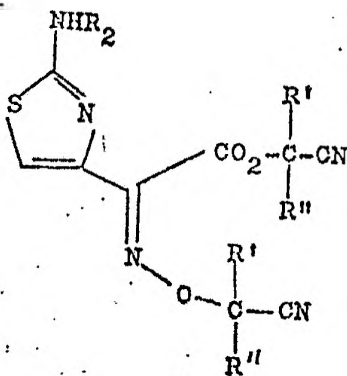
IV

10 con dos equivalentes del producto de la fórmula XIV



XIV

15 para obtener un producto de la fórmula XV:



XV

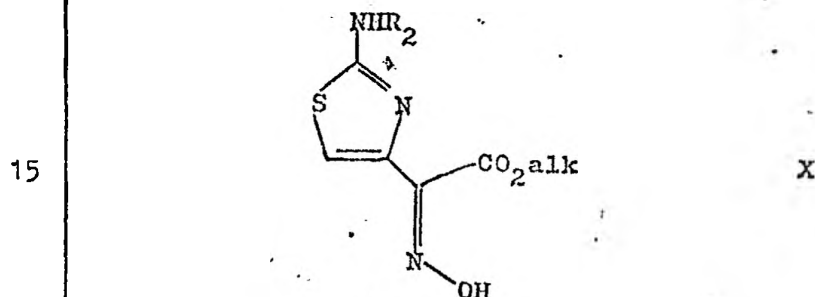
25 producto de fórmula XV que se trata con una base y, des-
 pués, con un ácido para obtener un producto de la fórmula
 III" esperado.

30 En un modo preferente de ejecución del procedi-
 miento anterior, la adición del producto de la fórmula XIV
 sobre el producto de la fórmula IV se efectúa en presencia
 de una base, tal como carbonato potásico. Sin embargo, se

1 pueden utilizar otras bases, tales como sosa, potasa o trietilamina.

La saponificación de los productos de la fórmula XV para obtener los productos de la fórmula III" se efectúa en las condiciones normales de saponificación, seguida por nueva acidificación. Por ejemplo, se puede utilizar sosa, seguida por ácido clorhídrico.

La presente solicitud tiene igualmente como objeto, un procedimiento de preparación de los productos de la fórmula III, caracterizado porque se hace actuar, en presencia de una base, sobre un producto de la fórmula X:



tal como se ha definido anteriormente, un producto de la fórmula V:

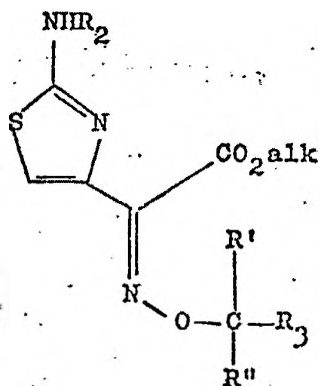


25 en la cual Hal, R', R'' y R₃ se definen como anteriormente, para obtener un producto de la fórmula XVI

30

8038

1

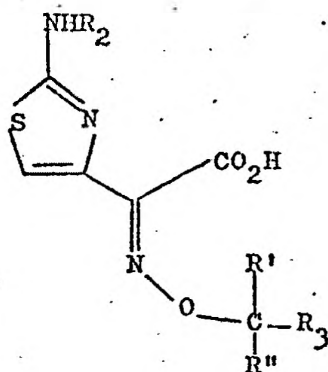


XVI

5

producto de fórmula XVI que se trata con una base y, después, con un ácido, para obtener el producto de fórmula III esperado:

10



III

15

20

La base en presencia de la cual se efectúa la condensación del producto de la fórmula V sobre el producto de la fórmula X, es preferentemente carbonato potásico. Sin embargo, se pueden utilizar otras bases, tales como sosa, potasa o trietilamina.

25

La saponificación del producto de la fórmula XVI para obtener el producto de la fórmula III se efectúa de tal manera que el agrupamiento $\text{CO}_2\text{R}''_1$, que puede estar representado por R_3 , no sea saponificado. Se puede utilizar, por ejemplo, como base, la potasa metanólida, volviendo a acidificar con ácido clorhídrico.

30

1 Finalmente, se puede señalar que, cuando la trans-
formación, según el procedimiento descrito anteriormente,
de los productos de la fórmula I', en los productos de la
fórmula I_a, se efectúa con ayuda de un ácido, tal como el
5 ácido trifluoroacético, los productos de la fórmula I_a pue-
den ser aislados en forma de sales entre la amina del ciclo
aminotiazol y este ácido. Ejemplos de tales productos se
describen más adelante, en la parte experimental.

Si se desea, se obtienen las bases libres de los
10 productos de la fórmula I_a, por la acción de aproximadamen-
te un equivalente de una base, tal como la piridina.

Los productos de la fórmula general I poseen una
actividad antibiótica muy buena, por una parte sobre las
bacterias gram-positivas, tales como los estafilococos,
15 los estreptococos y, especialmente, sobre los estafilococos
resistentes a la penicilina y, por otra parte, sobre las
bacterias gram-negativas, especialmente sobre las bacterias
coliformes, las Klebsiella, las Salmonella y las Proteus.

Estas propiedades hacen a dichos productos de
20 fórmula I, tal como se ha definido precedentemente, farmacéu-
ticamente aceptables, aptos para ser utilizados como medi-
camentos y, especialmente, como medicamentos antibióticos,
para el tratamiento de las afecciones por gérmenes sensi-
bles y, especialmente, en las de las estafilococias, tales
25 como las septicemias estafilocócicas, estafilococias malig-
nas de la cara o cutáneas, tiódermitis, llagas sépticas o
supurantes, antrax, flemones, erisipelas, estafilococias
agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonías, supu-
raciones pulmonares.

30 Estos productos pueden ser utilizados igualmente.

1 - como medicamentos para el tratamiento de las colibacilosis e infecciones asociadas, en las infecciones por Proteus, por Klebsiella y por Salmonella y en otras afecciones provocadas por bacterias gram-negativas.

5 Entre estos medicamentos se recuerdan preferentemente:

- el ácido 7-/2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-carbeto-
xi-metil-oxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

10 - el ácido 7-/2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-
-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-
-em-4-carboxílico, isómero sin,

- el ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-//(cianometil-oxi/imino/-acetil/-amino/cef-3-em-
15 -4-carboxílico, isómero sin,

- el ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-//(aminocarbonil)-metil/-oxi/-imino/-acetil/-ami-
no/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

- el ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-
20 -4-il)-2-//-1-carboxi-1-metil-etil)-oxi/-imino/-acetil/-ami-
no/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, así como sus sales
farmacéuticamente aceptables con los metales alcalinos,
alcalinotérreos, magnesio, o bases orgánicas aminadas y,
más especialmente:

25 - la sal disódica del ácido 7-/2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-hidroxi-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/-3-ace-
toximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

- la sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-
20 (2-amino-tiazol-4-il)-2-//(cianometil)-oxi/-imino/-acetil/-
-amino/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin,

- 1 - la sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-///(aminocarbonil)-metil/-oxi/-imino/-acetil/-amino/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, y
- 5 - la sal disódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-///(1-carboxi-1-metil-etil)-oxi/-imino/-acetil/-amino/-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

La sal disódica del ácido 7-/2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxi-carbonil-metil-oxiimino-acetamido//3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, está especialmente dotada de una actividad muy buena sobre las bacterias gram-negativas.

Los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, pueden pues ser utilizados para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, a título de principio activo, uno por lo menos de dichos compuestos.

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

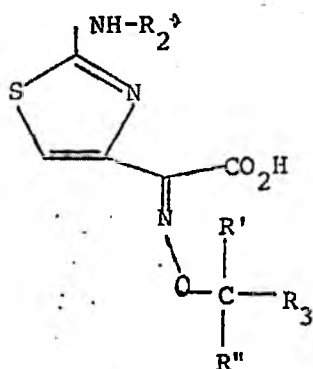
Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en las formas farmacéuticamente utilizadas corrientemente en la medicina humana, como, por ejemplo, comprimidos, sencillos o grageados, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan según los métodos usuales. El o los principios activos pueden ser incorporados a ellas en los excipientes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato magnésico, manteca de cacao, vehículos acuosos o no, materias grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dis-

1 -persantes o emulsificantes, agentes conservadores.

La dosis administrada varía según la afección tratada, el sujeto de que se trate, la vía de administración y el producto considerado. Aquella puede estar comprendida, por ejemplo, entre 0,250 g y 4 g por día, por vía oral para el hombre, con el producto descrito en el Ejemplo 5, 8, 11 ó 14, o incluso comprendida entre 0,500 g y 1 g, tres veces por día, por vía intramuscular.

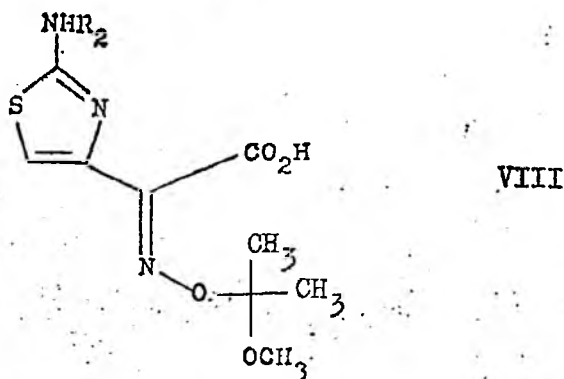
El procedimiento de la invención permite obtener, a título de productos industriales nuevos:

- los productos de la fórmula general III, isómero sin:



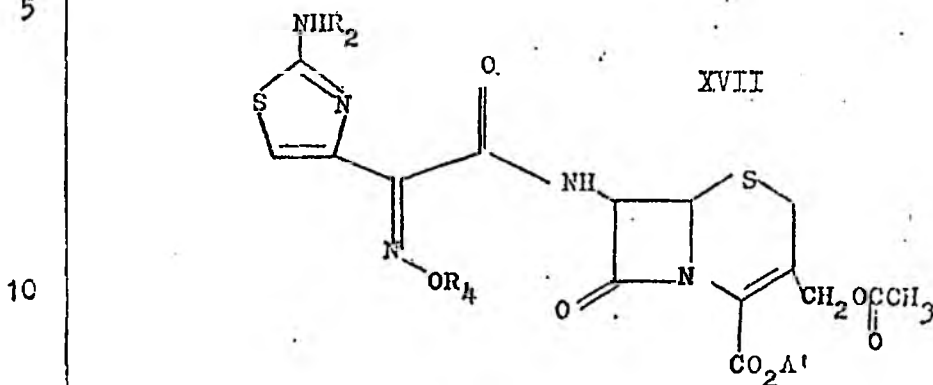
en la cual R_2 , R_3 , R' y R'' tienen el significado indicado arriba;

- los productos de la fórmula VIII, isómero sin:

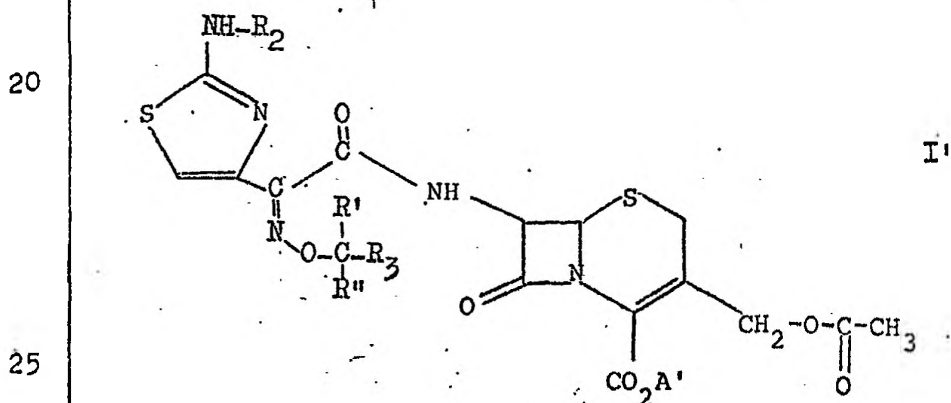


1 - en la cual R_2 representa un agrupamiento fácilmente elimi-
nable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, o un radi-
cal cloroacetilo;

5 - los productos de la fórmula XVII, isómero sin:



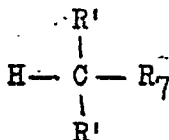
15 en la cual R_2 tiene el significado definido arriba, A' re-
presenta un átomo de hidrógeno o un agrupamiento éster fá-
cilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenoli-
sis, y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un radical
1-metil-1-metoxi-etilo, y los productos de fórmula I', isó-
mero sin:



en la cual R_2 , R' , R'' , R_3 y A' se definen como anteriormen-
te.

30 Los productos de las fórmulas IV y X se describen
en la solicitud de patente francesa 2.346.014.

1 Los productos de la fórmula V que no son conocidos, pueden obtenerse por halogenación en α , según los métodos clásicos, de los productos de fórmula:



10 en los cuales R_7 representa o bien un agrupamiento CO_2R_8 en el cual R_8 representa un radical alcohilo o un átomo de hidrógeno, o bien R_7 representa un radical nitrilo.

Los productos de fórmula V, en la cual R_3 representa un agrupamiento CONH_2 , pueden obtenerse por amidificación de los ácidos correspondientes.

15 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitarla.

Ejemplo 1: Acido 7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-carbetoxi-metil-oximino-acetamido/3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

20 Etapa A: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-carbetoxi-metil-oximino-acético, isómero sin:

25 Se introducen bajo argón, 10,5 cm³ de una solución molar de ter-butilato de potasio en tetrahidrofurano, y en 10 minutos, a 20°C, se añade una suspensión de 2,15 g de ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acético, isómero sin, en 35 cm³ de tetrahidrofurano seco y 2,5 cm³ de una solución 4 molar de agua en tetrahidrofurano. La temperatura se eleva a 27°C. Se agita durante una hora y se añaden, gota a gota, 5 cm³ de una solución obtenida, añadiendo a 1,1 cm³ de bromoacetato de etilo una cantidad

30

1 -suficiente de tetrahidrofurano para completar hasta 10 cm³

Se agita durante una hora y se añade nuevamente 1 cm³ de una solución molar de ter-butolato potásico en tetrahidrofurano, se agita durante una hora más, se filtra con succión la pequeña cantidad de materia insoluble, se lava con tetrahidrofurano, se expulsa el disolvente, se recoge con 50 cm³ de acetato de etilo, 15 cm³ de ácido clorhídrico normal y 15 cm³ de agua, se agita, se decanta, se lava con agua, se vuelve a extraer con acetato de etilo, se seca, se concentra hasta sequedad, se añaden 20 cm³ de acetato de etilo y se cristaliza el producto. Se congela, se filtran con succión los cristales, se lavan con la mínima cantidad de acetato de etilo y se empasta con éter, se seca y se obtienen 1,3 g de producto puro.

15 El filtrado se concentra, se recoge con acetato de etilo, se deslíe, se congela, se filtran con succión los cristales, se lava con acetato de etilo, se empasta con éter y se obtiene una segunda tanda de 185 mg de producto puro, o sea en total, 1,485 g de producto.

20 Se obtiene una muestra analítica llevando hasta las proximidades del reflujo 3,14 g de producto obtenido como se ha indicado arriba, en 30 cm³ de acetato de etilo. La disolución es parcial. Se enfría en agua helada, se filtran con succión los cristales, se lava, se empasta con éter y se seca, obteniéndose 2,77 g de producto purificado.

25
Análisis: C₂₈ H₂₅ O₅ N₃ S.
Calculado: C %: 65,23 H%: 4,89 N%: 8,15 S%: 6,22
Encontrado: 65,1 4,9 8,0 6,1
30 RMN = (CDCl₃, 90 MHz) : 6,76 p.p.m. (protón del ciclo tiazólico) - 7,28 p.p.m. (agrupamiento tritilo).

1 Etapa B: Acido 7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-
-2-carbetoxi-metil-oxiimino-acetamido/3-acetoximetil-cef-3-
-en-4-carboxílico, isómero sin:

5 Se mezclan bajo argón, 1,55 g de producto obteni
do según la etapa A, y 22 cm³ de cloruro de metileno, se
enfria en hielo y se añade una solución que comprende 345
mg de dicitclohexilcarbodiimida en 1,5 cm³ de cloruro de me-
tileno. Se agita durante una hora, enfriando en agua helada,
10 se filtra con succión la dicitclohexilurea formada, se
lava con cloruro de metileno y se seca (obteniéndose 270
mg).

15 El filtrado se enfria en un baño de metanol y
hielo, y se añade, de una sola vez, una solución de 410 mg
de ácido 7-aminocefalosporánico en 7,5 cm³ de cloruro de
metileno seco y 0,42 cm³ de trietilamina. Se deja que se
caliente espontáneamente durante 3 horas, se añaden 7,5
cm³ de agua y 3,75 cm³ de ácido clorhídrico normal, se agi-
ta, se filtra con succión la parte insoluble, se decanta el
filtrado, se vuelve a extraer con cloruro de metileno, se
20 lava con agua, se seca y se concentra el filtrado. El resi-
duo se recoge en 7,5 cm³ de acetato de etilo, se agita du-
rante una hora en agua helada, se filtran con succión los
cristales, se lava y se obtienen 600 mg del producto espe-
rado.

25 Se expulsan los disolventes del filtrado y se ob-
tienen 1,34 g de residuo. Este residuo se disuelve en 6 cm³
de acetato de etilo, se añaden 0,15 cm³ de dietilamina pu-
ra, se diluye progresivamente, agitando, con 35 cm³ de éter,
se obtiene una goma insoluble, que se resuelve en cristales.
30 Se filtra con succión, se lava con una solución al 15% de

1 acetato de etilo en éter, se empasta con éter, y se seca.
Se aislan 983 mg de sal de dietilamina purificada.

5 Esta sal se disuelve en 10 cm³ de cloruro de metileno, se añaden 1,3 cm³ de ácido clorhídrico normal (pH = 2), se agita, se decanta, se lava con agua, se vuelve a extraer la fase acuosa con cloruro de metileno, se seca, se expulsan los disolventes, se recoge con éter, se filtra con succión la parte insoluble, y se aislan 818 mg suplementarios de producto esperado.

10 El ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acético, isómero sin, utilizado al principio del Ejemplo 1, ha sido preparado como sigue:

A) 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetato de etilo, isómero sin.

15 Se disuelven 0,8 g de tiourea en 2,4 cm³ de etanol y 4,8 cm³ de agua. Se añade, en 5 minutos, la solución de 2 g de 4-cloro-2-hidroxiimino-acetilacetato de etilo, y se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Se expulsa la mayor parte del etanol bajo vacío parcial y se neutraliza hasta pH 6, añadiendo bicarbonato sódico sólido.
20 Se congela, se filtra con succión, se lava con agua, se seca bajo vacío a 40°C. Se obtienen 1,32 g de producto esperado. Punto de fusión 232°C.

Análisis: C₅ H₉ O₃ N₃ S.

25 Calculado: C %: 39,06 H %: 4,21 N %: 19,52 S %: 14,9
Encontrado: 38,9 4,4 19,7 14,6

B) 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetato de etilo, isómero sin.

30 Se introducen 43,2 g de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-acetato de etilo, isómero sin, preparado

1 en la etapa A anterior, en 120 cm³ de dimetilformamida se-
ca.

5 Se enfría a -35°C, se introducen 32 cm³ de trietil-
lamina y, después, en 30 minutos, por fracciones, 60 g de
cloruro de tritilo. Se deja subir la temperatura, se obser-
va una disolución total y, después, un calentamiento hasta
30°C. Al cabo de una hora se vierte sobre 1,2 litros de
agua helada, que contienen 40 cm³ de ácido clorhídrico de
22° Bé.

10 Se agita en un baño de agua helada, se filtra
con succión, se lava con ácido clorhídrico normal, se empa-
ta con éter.

Se obtienen 69,3 g de clorhidrato.

15 La base libre se obtiene disolviendo el producto
en 5 volúmenes de metanol, a los que se ha añadido un 120%
de trietilamina y, después, precipitando despacio con 5
volúmenes de agua.

Análisis: C₂₆ H₂₃ O₃ N₃ S ; 1/4 H₂O.

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

20 Encontrado: 67,5 5,1 8,8 6,8

C) Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-hidroxi-
iminoacético, isómero sin.

25 Se introducen 11,5 g del producto obtenido en la
etapa B) precedente, en 30 cm³ de dioxano y 25 cm³ de sosa
2 N. Se agita durante una hora en baño de agua a 50°C. Se
congela durante 10 minutos, se filtra con succión, se lava
con dioxano acuoso al 50%, con mezcla de dioxano y éter
(1-1) y con éter. Después de secar se obtienen 11,05 g de
sal sódica. El ácido correspondiente se obtiene recogiendo
30 la sal en metanol acuoso, en presencia de ácido clorhídrico.

1 Ejemplo 2: Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-car-
betoxi-metiloxiimino-acetamido/3-acetoxi-metil-cef-3-em-4-
-carboxílico, isómero sin.

5 Se ponen en suspensión 0,818 g del producto ob-
 tenido en el Ejemplo 1, en 4 cm³ de ácido fórmico acuoso
 al 50%. La suspensión se lleva a 60°C en un baño de agua,
 durante 20 minutos, y el trifenilcarbinol cristaliza. Se
 enfría, se diluye con 4 cm³ de agua, se agita durante 15
 10 minutos, se filtra con succión el trifenilcarbinol, se la-
 va con agua, se seca y se obtienen 305 mg. El filtrado se
 concentra a sequedad bajo vacío, se recoge el residuo con
 etanol y, después, se expulsa el disolvente, se recoge fi-
 nalmente con agua, se congela durante 15 minutos, se fil-
 tra con succión la parte insoluble, se lava con agua, se
 15 seca y se obtienen 229 mg del producto esperado.

Análisis: C₁₉ H₂₁ O₉ N₅ S₂ :

Calculado: C %: 43,26 H %: 4,01

Encontrado: 43,3 4,3

RMN : (DMSO, 60 MHz) :

20 = N-O-CH₂-CO₂ CH₂-CH₃ : (a) triplete centrado sobre 1,2
 (c) (b) (a) p.p.m. J = 7 Hz.
 (b) cuadruplete centrado sobre
 4,15 p.p.m. J = 7 Hz.
 (c) singulete a 4,66 p.p.m.
 25 protón del ciclo tiazólico: singulete a 6,8 p.p.m.

Ejemplo 3: 7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-ter-
-butoxi-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/3-acetoximetil-
-cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

30 Etapa A: Acido 2-ter-butoxi-carbonil-metil-oxiimino-

1 no-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acético, isómero sin.

5 α) Se mezclan bajo argón, 8,59 g de ácido 2-hidroxiimino-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acético en 10 cm³ de dioxano, que contienen 4 moles de agua por litro, y 80 cm³ de dioxano, y se agita durante 15 minutos.

10 β) Se prepara, separadamente, una solución de 5,134 g de ter-butolato potásico en 40 cm³ de dioxano, se agita a la temperatura ambiente, bajo argón, durante 10 minutos, y se obtiene una suspensión homogénea. Seguidamente se introduce, a 23°C - 25°C, durante 15 minutos, la suspensión preparada en α) arriba, enfriando ligeramente y lavando con 25 cm³ de dioxano.

15 Se agita durante una hora a 23-25°C. Seguidamente, se introduce, en 15 minutos, a 28-29°C, una solución de 4,919 g de bromoacetato de terbutilo en 15 cm³ de dioxano. Se agita durante una hora a 26-28°C y, después, se añaden, a intervalos de 10 minutos, primeramente 0,471 g de terbutolato potásico y, después, una solución de 0,772 g de bromoacetato de terbutilo en 2 cm³ de dioxano. Se agita durante 45 minutos a 25°C bajo argón, se llega a pH 6 con 0,5 cm³ de ácido acético y, después, se destila hasta sequedad y se obtienen 19,4 g de una resina.

20

25 Se recoge ésta con 100 cm³ de cloruro de metileno y 100 cm³ de agua y, después, se acidifica hasta pH 2-3 con 25 cm³ de ácido clorhídrico N. Se decanta, se lava con agua destilada, se filtra, se vuelve a extraer con cloruro de metileno, se seca, se lava con cloruro de metileno y se destila a sequedad bajo vacío. Se obtienen 12,3 g de producto. Se recogen con 31 cm³ de acetato de etilo, se ceba la cristalización y se agita durante una hora a la tempera-

30

1 tura ambiente y, después, durante 2 horas a 0°C - + 5°C.
Se filtra con succión y se lava a esta temperatura con acetato de etilo. Se seca bajo vacío y se obtienen 5,04 g del producto esperado.

5 El producto se purifica de la manera siguiente:
3,273 g se disuelven en 60 cm³ de metil-etil-cetona saturada con agua, a reflujo. Se añaden 0,33 g de carbón activo en caliente, se filtra con succión y se lava, por dos veces, con 3 cm³ de metil-etil-cetona saturada de agua, e hirviendo. El filtrado se concentra a vacío, recuperándose 36 cm³ de disolvente. El producto cristaliza. Se congela durante una hora a 0 a + 5°C, bajo agitación, se filtra con succión, y se lava con metil-etil-cetona saturada de agua. Se seca a vacío y se obtienen 2,68 g del producto esperado, puro. Punto de fusión 190°C.

15 Análisis: C₃₀ H₂₉ O₅ N₃S.
Calculado: C %: 66,28 H %: 5,38 N %: 7,73 S %: 5,9
Encontrado: 66,5 5,7 7,7 5,6
RMN (CDCl₃, 60 MHz) 1,46 p.p.m. (protón del ter-butilo)
20 6,8 p.p.m. (protón del ciclo tiazol).

Etapa B: 7-/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-ter-butoxi-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/-3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

25 Se mezclan 2,174 g de ácido 2-ter-butoxicarbonil-metil-oxiimino-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acético, isómero sin, preparado en la etapa A anterior, 1,313 g de éster ter-butílico del ácido 7-amino cefalosporánico y 35 cm³ de cloruro de metileno. Se agita a 20°C durante 5 minutos, y se introducen, a 20-22°C, durante 5 minutos, 8,8 cm³ de dicitclohexilcarbodiimida en solución en cloruro de

30

1 metileno en proporción de 2,06 g por 20 cm³. Se agita bajo
argón durante 2 horas. La diciclohexilurea precipita. Se
añaden 4 gotas de ácido acético y se agita durante 5 minu-
tos. Se filtra con succión la diciclohexilurea, se lava con
5 cloruro de metileno (recogiéndose 523 mg). Se destila la
solución bajo vacío, se recoge con éter, se filtra con suc-
ción nuevamente la diciclohexilurea (se recogen 204 mg),
se añaden al filtrado 30 cm³ de éter, se lava con una solu-
ción de ácido clorhídrico acuosa, después con agua. La so-
lución orgánica se lava seguidamente con una solución acuo-
10 sa de bicarbonato sódico. Se recuperan, en forma de porción
insoluble, 0,438 g de sal sódica del ácido 2-ter-butoxi-
-carbonil-metoxi-imino-2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acéti-
co. Se lava con agua hasta neutralidad, se vuelven a extraer
15 las aguas de lavado con éter, se seca la fase orgánica, se
trata con carbón activo, se filtra con succión, se lava con
éter y se destila a sequedad bajo vacío. Se obtienen 3,16
g de producto.

Se cromatografía este producto sobre sílice, elu-
20 yendo con una mezcla de éter y benceno (1-1), y se recoge
una primera fracción mayoritaria en producto de Rf = 0,5
(1,15 g) y una segunda fracción homogénea de Rf = 0,5, que
contiene 0,937 g del producto esperado.

25 Ejemplo 4: Ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hi-
droxicarbonil-metil-oxiimino-acetamido/3-acetoxi-metil-cef-
-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se mezclan bajo argón, a 20-22°C, 11,5 cm³ de
ácido trifluoroacético y 1,15 g de 7-/2-(2-tritilamino-4-
30 -tiazolil)-2-terbutoxi-carbonil-metil-oxiimino-acetamido/3-

1 --acetoximetil-cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo.

Se agita durante 10 minutos a 20-22°C. Se desti-
la a vacío hasta un volumen de 3 cm³. Se recoge con 35 cm³
de éter isopropílico y enfriando con un baño de hielo, pre-
cipita un producto. Se agita a la temperatura ambiente du-
rante 10 minutos, se filtra con succión y se lava con éter
isopropílico. Se seca el trifluoroacetato bajo vacío y se
obtienen 0,557 g de producto.

Se introducen 0,526 g de trifluoroacetato obteni-
do en 2,5 cm³ de etanol, se agita a la temperatura ambien-
te hasta disolución (pH 1-2). Seguidamente, se añaden 0,47
cm³ de una solución 2 molar de piridina en etanol.

Se observa una precipitación de amina libre, se
agita durante 5 minutos a 20-25°C bajo argón. Se filtra
con succión a la temperatura ambiente. Se lava con una mez-
cla de éter y etanol y, después, con éter. Se seca y se
obtienen 0,261 g de producto amarillo.

Las aguas madres se concentran y se recogen con
éter. Se obtiene una segunda tanda de 0,084 g de producto.
Se reúnen las dos fracciones y se empastan con mezcla de
éter y etanol y, después, con éter. Se seca y se obtienen
316 g del producto esperado.

RMN (DMSO, 60 MHz) : 4,16 p.p.m. (-O-CH₂-CO₂H) y
6,84 p.p.m. (protón del ciclo tiazólico).

25 Ejemplo 5: Sal disódica del ácido 7-/2-(2-amino-4-
-tiazolil)-2-hidroxi-carbonil-metil-oximino-acetamido/3-
-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se disuelven, agitando, 0,224 g del ácido prepa-
rado en el Ejemplo 4, en 1 cm³ de solución metanólica de

1 acetato sódico molar y 2 cm³ de metanol. Se filtra con suc-
ción y se lava con metanol. Se concentra a vacío hasta apro-
ximadamente 1 cm³, y se añaden 5 cm³ de etanol. La sal só-
dica precipita, se agita durante 10 minutos a la temperatu-
5 ra ambiente, se filtra con succión y se lava con etanol y
con éter. Se seca y se obtienen 200 mg del producto.

Análisis: C₁₇ H₁₅ O₉ N₅ S₂ Na₂
Na : % calculado : 8,46
encontrado: 8,54

10 Rf = 0,3 (acetona con 10% de agua).

Ejemplo 6: 3-acetoximetil 7-//2-(2-tritilamino-
-tiazol-4-il)-2-//(cianometil)oxi/imino/-acetil/-amino/-cef-
-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

15 Etapa A: 2-///cianometil/oxi/-imino/-2-(2-triti-
lamino-tiazol-4-il)-acetato de cianometilo, isómero sin.

Se mezclan bajo atmósfera inerte, 12,9 g de áci-
do 2-/(hidroxi)-imino/-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acéti-
co, isómero sin, 9,12 g de carbonato potásico neutro, 60
20 cm³ de dimetil-formamida seca y 7,6 cm³ de cloroaceto-nitri-
lo. Se agita. Después de solidificar, se deja durante 65 ho-
ras en atmósfera cerrada. Se vierte sobre una mezcla de
750 cm³ de agua, 130 cm³ de ácido clorhídrico normal, 150
cm³ de acetato de etilo, se agita, se filtra con succión la
25 porción insoluble, se lava con acetato de etilo y con agua,
y se decanta. Se lava con 100 cm³ de agua, se vuelve a ex-
traer, por tres veces, con 100 cm³ de acetato de etilo, se
seca la fase orgánica, se filtra con succión, se lava, se
concentra a sequedad y se obtiene un residuo que se cromatografía
30 en columna de sílice eluyendo con éter. El éter

1 -se expulsa y se obtienen 8,69 g del producto esperado, en forma de aceite.

RMN : CDCl_3 60 MHz

Protón del tiazol : 6,8 p.p.m.

5 Protón del tritilo : 7,37 p.p.m.

Etapa B: Acido 2-///cianometil/-oxi/imino/2-(2-tri-tilamino-tiazol-4-il)-acético, isómero sin

10 Se introducen 8,69 g del producto obtenido en la etapa A, en 52 cm^3 de dioxano. Se enfría en baño de hielo y se añaden, en 20 minutos, gota a gota, $17,1 \text{ cm}^3$ de sosa normal. Se deja que se caliente espontáneamente y se añaden $10,5 \text{ cm}^3$ de ácido clorhídrico 2 N, se expulsa el dioxano y la casi totalidad del agua.

15 Se añaden 20 cm^3 de agua y 30 cm^3 de éter, se agita durante 15 minutos, se filtran con succión los cristales, se lava con agua y con éter, se seca y se obtienen 4,32 g del producto esperado. Punto de fusión, con descomposición, aproximadamente 180°C .

20 RMN : CDCl_3 60 MHz

4,7 p.p.m.: $\text{OCH}_2 \text{CN}$

6,7 p.p.m.: protón del tiazol

7,34 p.p.m.: protón del tritilo.

25 Etapa C: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-//(cianometil)oxi-/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

30 Se mezclan, bajo atmósfera inerte, 1,875 g de ácido 2-///cianometil/oxi/imino/2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acético, isómero sin, preparado en la etapa B y 1,312

1 g de éster ter-butílico del ácido 7-amino-cefalosporánico en 12 cm³ de cloruro de metileno seco.

Se agita y se añade una solución de 960 mg de diciclohexilcarbodiimida en 12 cm³ de cloruro de metileno seco. Se agita, se deja a la temperatura ambiente durante una hora y 45 minutos, se filtra con succión la diciclohexilurea formada, y se aislan 457 mg.

Se concentra el filtrado a sequedad y se obtiene un residuo que se cromatografía sobre sílice, eluyendo con cloruro de metileno y, después, con éter.

Se recogen las fracciones ricas, se expulsa el éter y, después, se recoge con éter. Se ceba la cristalización y el producto cristaliza lentamente en frigorífico. Se filtra con succión, se lava con éter a 0°C para empastado y se seca. Se aislan 776 mg del producto esperado. Punto de fusión 180°C con descomposición.

RMN : 60 MHz CDCl₃

4,9 p.p.m.: O-CH₂ - CN

6,8 p.p.m.: protón del ciclo tiazol

20 7,31 p.p.m.: protón del tritilo.

Ejemplo 7: Acido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-//(cianometil)oxi/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, en forma de trifluoroacetato.

25 Se introducen 779 mg del producto obtenido en el Ejemplo 6, en 6 cm³ de ácido trifluoroacético. Se agita hasta disolución, se deja 17 minutos en contacto y, después, se vierte en 40 cm³ de éter isopropílico. Se agita, se filtra con succión, se seca y se aislan 523 mg del producto

1 -esperado.

Ejemplo 8: Sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-aminotiazol-4-il)-2-///(cianometil)-oxi/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

5

Se disuelven los 523 mg de trifluoroacetato obtenidos en el Ejemplo 7, en 2 cm³ de solución metanólica normal de acetato sódico.

10 Se diluye con 6,6 cm³ de etanol, se agita durante 10 minutos, se filtra con succión la porción insoluble, se lava con etanol, se seca y se obtienen 226 mg de la sal sódica esperada. Punto de fusión 200°C aproximadamente, con descomposición.

RMN : CDCl₃ 60 MHz .

15 4,98 p.p.m. : O-CH₂-CN

6,86 p.p.m. : protón del ciclo tiazol.

Análisis: C₁₇ H₁₅ O₇ N₆ S₂ Na

Calculado: C %: 40,64 H %: 3,01 Na %: 4,57

Encontrado: 40,2 3,3 4,5

20

Ejemplo 9: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-///(amino carbonil)-metil/oxi/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

25

Etapas A: 2-(2-tritilamina-4-tiazolil)2-///(etil-carboxi)-metil/oxi/imino/acetato de etilo, isómero sin.

30

Se introducen, bajo argón, 9,88 g de clorhidrato de 2-(2-tritilamina-4-tiazolil)2-/hidroxi-imino/acetato de etilo en 25 cm³ de dimetilformamida seca, y se añaden 8,28 g de carbonato potásico puro. Se agita el medio durante 15 minutos y, después, se enfría durante 10 minutos en un baño

1 de metanol y hielo, añadiéndose después, gota a gota, en
 15 minutos, 11,2 cm³ de bromoacetato de etilo, y dejando
 que se caliente espontáneamente bajo agitación y bajo atmós-
 fera inerte. Seguidamente, se vierte en una mezcla de 400
 5 cm³ de agua y 80 cm³ de acetato de etilo, se agita, se de-
 canta, se lava, dos veces, con 80 cm³ de agua, se vuelve a
 extraer con 80 cm³ y 50 cm³ de acetato de etilo. Se seca
 la fase orgánica, se filtra con succión, se lava y se con-
 centra a sequedad.

10 Se recoge con éter, se agita y el producto espe-
 rado cristaliza. Se filtra con succión, se lava con éter,
 se seca y se aislan 7,54 g del producto esperado, punto de
 fusión 154°C.

RMN , CDCl₃ ; -60 MHz

15 4,75 p.p.m. : O-CH₂-CO₂
 ===

6,55 p.p.m. : protón del ciclo tiazol.

Análisis: C₃₀ H₂₉ O₅ N₃ S

Calculado: C %: 66,28 H %: 5,38 N %: 7,73 S %: 5,90

20 Encontrado: 66,1 5,4 7,5 5,9

Etapa B: Acido 2-(2-tritilemino-4-tiazolil)aceta-
to de etilo-2-iminoxi-acético, isómero sin.

25 Se mezclan, bajo atmósfera inerte y en un baño
 de agua helada, 4,077 g del producto obtenido en la etapa
 A, en 11,3 cm³ de dioxano. Después de enfriar se introdu-
 cen, en 20 minutos, 8,25 cm³ de una solución de sosa normal.
 Se deja el medio al frío durante una hora, se expulsa el
 dioxano a 25°C y, después, se añaden 9,75 cm³ de una solu-
 30 ción de ácido clorhídrico normal. Se añaden 40 cm³ de ace-

1 -tato de etilo, se agita, se lava y se vuelve a extraer con
 acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato
 magnésico, se filtra con succión, se expulsan los disolven-
 tes, se recoge con éter, se ceba la cristalización, se agi-
 5 tan durante media hora los cristales formados, se filtra
 con succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 3,462
 g del producto esperado. Punto de fusión: 200°C.

El producto, de pureza para análisis, se obtiene
 de la manera siguiente:

10 Se disuelven 400 mg de producto obtenido, en 1
 cm³ de dioxano, se diluye con 10 cm³ de éter isopropílico,
 se agita, se deja cristalizar en un baño de agua helada, se
 filtra con succión, se lava con una solución de éter iso-
 propílico con 10% de dioxano, se termina de empastar con
 15 éter isopropílico, y se aislan 320 mg del producto purifi-
 cado.

RMN : 60 MHz CDCl₃

4,71 p.p.m.: -O-CH₂-CO₂
 ===

20 6,46 p.p.m.: protón del ciclo tiazol.

Etapa C: 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)2-///(amino-
carbonil)-metil/oxi/imino/acetato de etilo, isómero sin.

Se introducen, bajo atmósfera inerte y en un baño
 de metanol-nieve carbónica, una mezcla de 3,609 g de ácido
 25 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-acetato de etilo-2-iminooxiacé-
 tico, preparado en la etapa B, en 28 cm³ de tetrahidrofura-
 no seco, 21 cm³ de metileno seco y 0,77 cm³ de N-metilmor-
 folina pura.

Se observa una disolución, se enfría el medio en
 30 un baño a -20°C, y se añaden, gota a gota, 0,91 cm³ de clo

1 -roformiato de isobutilo.

Se agita durante 3 minutos a esta temperatura y, después, se enfría a -35°C y se añade amoníaco gaseoso en exceso. Se agita 15 minutos a -30°C y, después, durante una hora a la temperatura ambiente. Se concentra a sequedad, se recoge con etanol, se agita durante 20 minutos, se filtran con succión los cristales formados, se lava con etanol y se seca.

Se obtienen 3,33 g del producto esperado. Punto de fusión: 180°C .

RMN CDCl_3 60 MHz

4,76 p.p.m. : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}_2$

6,63 p.p.m. : protón del ciclo tiazol.

Análisis: $\text{C}_{28} \text{H}_{26} \text{O}_4 \text{N}_4 \text{S}$

15 Calculado: C %: 65,35 H %: 5,09 S %: 6,23

Encontrado: 65,5 5,1 6,3

Etapa D: Acido 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)2-
///(amino-carbonil)metil/oxi/imino/acético, isómero sin.

20 Se introducen 3,5 g del producto preparado en la etapa C, en 24 cm^3 de dioxano y $6,8 \text{ cm}^3$ de sosa 2 N. Se agita a la temperatura ambiente, observándose la disolución y, después, la cristalización de la sal sódica, al cabo de 45 minutos de contacto. Se deja, bajo agitación, en atmósfera cerrada, durante 3 horas y 15 minutos. Se filtra con succión la sal sódica, se lava con una mezcla de dioxano y agua (70-30) después con éter, se seca y se aislan 1,81 g de sal sódica.

30 Se disuelve esta sal en $5,3 \text{ cm}^3$ de sulfóxido de dimetilo, se añaden 5 cm^3 de una solución normal de ácido

1 -clorhídrico, observándose una precipitación y, después, una
cristalización. Se diluye con 70 cm³ de agua, se agita du-
rante 20 minutos, se filtra con succión, se lava con agua,
se seca y se obtienen 1,3 g del producto esperado. Punto
5 de fusión: aproximadamente 200°C.

RMN CDCl₃ 60 MHz

4,58, p.p.m.: -O-CH₂-CO
===

6,66 p.p.m.: protón del ciclo tiazol.

10 Etapa E: 3-acetoximetil-7-//2-//(aminocarbonil)-
metil/oxi/imino/2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acetil/amino/
cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

Se mezclan, bajo atmósfera inerte, 488 mg del
producto obtenido en la etapa D y 328 mg de éster ter-butí-
lico del ácido 7-aminocefalosporánico, en 3 cm³ de cloruro
15 de metileno seco. Se añade entonces, a la temperatura
ambiente, una solución que comprende 240 mg de dicitclohe-
xilcarbodiimida en 3 cm³ de cloruro de metileno seco. Des-
pués de la disolución se observa la aparición de cristales
20 se agita durante 2 horas, se filtra con succión la dicitclo-
hexilurea formada, se lava con cloruro de metileno, se se-
ca y se obtienen 130 mg de ella.

Se concentra a sequedad y se cromatografía sobre
columna de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de
25 etilo-etanol-agua (70-20-10) y se recogen las fracciones
que contienen el producto esperado. Se expulsan los disol-
ventes, se recoge con 1 cm³ de etanol y, después, se dilu-
ye con 8 cm³ de éter isopropílico el producto precipitado.
Se filtra con succión, se lava con una solución de éter
30 isopropílico-etano (89-11), se empasta con éter isopropíli

co, se seca y se obtienen 324 mg del producto esperado.

RMN CDCl_3 60 MHz

6,68 p.p.m.: protón del tiazol.

Ejemplo 10: Acido 3-acetoximetil-7-//2-///(amino carbonil)-metil/oxi/imino/2-(2-amino-tiazol-4-il)acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, en forma de trifluoroacetato.

Se disuelven 357 mg del producto obtenido en el Ejemplo 9, en $1,1 \text{ cm}^3$ de ácido trifluoroacético. Se deja en reposo durante 25 minutos, en atmósfera cerrada, y se precipita por adición de 11 cm^3 de éter isopropílico, se filtra con succión, se lava con éter isopropílico, se seca y se obtienen 275 mg de trifluoroacetato del producto buscado.

Ejemplo 11: Sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-///(aminocarbonil)metil/oxi/imino/2-(2-aminotiazol-4-il)acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se disuelven 275 mg del trifluoroacetato obtenido en el Ejemplo 10, en $1,2 \text{ cm}^3$ de solución molar de acetato sódico en metanol. Se disuelve con 4 cm^3 de etanol. El producto precipita, se filtra con succión, se lava con etanol, se seca y se obtienen finalmente 153 mg de la sal sódica esperada. Punto de fusión, con descomposición: aproximadamente 200°C .

RMN 90 MHz (DMSO)

4,4 p.p.m. : = N-O- CH_2 -CO

6,8 p.p.m. : protón del ciclo tiazol.

Ejemplo 12: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-///(1-terbutoxi-carbonil-1-metil-etil)oxi/

1 imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo,
isómero sin.

5 Etapa A: 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-//(1-
-terbutoxi-carbonil-1-metil-etil)oxi/imino/acetato de eti-
lo, isómero sin.

Se mezclan 9,88 g de clorhidrato de 2-(2-tritila-
mino-tiazol-4-il)-2-/(hidroxi)imino/acetato de etilo y 8,28
g de carbonato potásico neutro, en 25 cm³ de dimetilforma-
10 mida seca. Se enfría durante 10 minutos en un baño a -10°C
y se añaden en 3 minutos 19 cm³ de 2-bromo-2-metil-propio-
nato de ter-butilo bruto. Se deja calentar y se agita du-
rante 16 horas. Se observa una solidificación. Se vierte
sobre una mezcla de 400 cm³ de agua destilada y 200 cm³ de
15 acetato de etilo. Se agita, se decanta y se lava con agua,
se extrae, dos veces, con 100 cm³ de acetato de etilo, se
seca, se filtra con succión, se concentra, se recoge un
aceite al cual se añaden 240 cm³ de éter de petróleo, se
enfría, se ceba la cristalización, se filtra con succión
al cabo de media hora, y se obtienen 10,8 g del producto
20 esperado. Punto de fusión: 134°C.

RMN 60 MHz, CDCl₃

6,71 p.p.m.: protón del tiazol

7,28 p.p.m.: protón del tritilo.

Análisis: C₃₄ H₃₇ O₅ N₃ S

25 Calculado: C %: 68,09 H %: 6,22 N %: 7,01 S %: 5,35

Encontrado: 68,3 6,3 6,9 5,3

Etapa B: Acido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-
//(1-terbutoxicarbonil-1-metil-etil)oxi/imino/acético, isó-
30 mero sin.

Se mezclan 1,2 g del producto obtenido en la eta-

1 pa A, en 2 cm³ de solución de potasa metanólica 1 N y 4 cm³
de metanol. Se lleva a reflujo durante 2 horas, se enfría,
se observa la cristalización del producto de partida, del
cual se recuperan 340 mg. Por lo tanto, se han saponifica-
5 do 810 mg del producto. Se concentra a sequedad el filtra-
do, se añaden 1 cm³ de dimetil formamida y 2 cm³ de una
solución normal de ácido clorhídrico (pH = 2). Se agita,
se añaden 10 cm³ de agua, cloruro de metileno, se agita,
se decanta, se lava con agua, se vuelve a extraer con clo-
10 ruro de metileno, se seca la fase orgánica, se filtra con
succión, se concentra el filtrado hasta la obtención de un
aceite. Se añaden 4 cm³ de cloroformo y se diluye con 30
cm³ de éter. Se ceba la cristalización, se filtran con suc-
ción los cristales al cabo de media hora de agitación, se
15 lava con éter, se seca y se aislan 472 mg del producto es-
perado. Punto de fusión: 190°C.

RMN DMSO, 60 MHz

6,76 p.p.m. : protón del tiazol

7,33 p.p.m. : protón del tritilo

20 Etapa C: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilemino-tia-
zol-4-il)-2-//(1-terbutoxicarbonil-1-metil-etil)oxi/imino/
acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero
sin.

25 Se mezclan 1,715 g del producto preparado en la
etapa B, y 984 mg de éster terbutílico del ácido 7-amino-
-cefalosporánico, en 26 cm³ de cloruro de metileno. Se ca-
lienta para disolver, se enfría a la temperatura ambiente
y se añaden 678 mg de dicitclohexilcarbodiimida en 6,6 cm³
de cloruro de metileno seco. Se agita a la temperatura

30
8038

1 ambiente durante 2 horas. Se observa la cristalización de
la dicitclohexilurea, se filtra con succión y se recogen
268 mg de ella. Se concentra el filtrado a sequedad, se re-
coge con éter, se añade un poco de ácido acético (hasta pH
5 4). Se agita durante 20 minutos, se filtra con succión la
porción insoluble, se lava con éter y se obtienen 79 mg de
dicitclohexilurea (es decir, en total 347 mg).

La fase etérea se concentra a sequedad y el resi-
duo se cromatografía sobre columna de sílice, eluyendo con
10 éter. Se recoge primeramente una mezcla y, después, 463 mg
del producto esperado puro. Rf = 0,7 (eluyente, éter).

15 Ejemplo 13: Acido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-
-tiazol-4-il)-2-//(1-carboxi-1-metil-etil)oxi/imino/acetil/
amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, en forma de tri-
fluoroacetato.

Se introducen 432 g del producto obtenido en el
ejemplo 12, en 4,3 cm³ de ácido trifluoroacético puro, y
se mantienen en reposo durante 15 minutos, después de la
20 disolución. Se diluye, agitando, con 43 cm³ de éter isopro-
pílico, se filtra con succión la porción insoluble, se ex-
pulsas el disolvente, se diluye nuevamente con 50 cm³ de
éter isopropílico, se filtra con succión la porción inso-
luble formada, se lava con éter isopropílico, y se obtie-
25 nen finalmente 173 mg de trifluoroacetato del producto es-
perado. Rf = 0,5 (eluyente, acetona con 10% de agua).

30 Ejemplo 14: Sal disódica del ácido 3-acetoximetil-
-7-//2-(2-aminotiazol-4-il)2-//(1-carboxi-1-metil-etil)oxi/
imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se mezclan 173 mg del trifluoroacetato obtenido

1 -en el ejemplo 13, y 0,95 cm³ de solución 1 molar de acetato sódico en metanol. Después de un ligero calentamiento, se filtran las trazas de materia insoluble, se lava, se concentra hasta pequeño volumen, se diluye con 2,5 cm³ de etanol. Se observa la precipitación del producto esperado, se agita, se filtra con succión, se lava con etanol y, después, con éter, se seca y se obtienen 77 mg del producto esperado.

RMN DMSO 60 MHz : 6,75 p.p.m.: protón del tiazol

10

Análisis: C₁₉ H₁₉ O₉ N₅ S₂ Na₂

Calculado: C %: 39,93 H %: 3,35

Encontrado: 39,5 3,6

15

Ejemplo 15: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritil-amino-tiazol-4-il)-2-//(terbutoxicarbonil-metil)oxi/imino/acetil/amino/cef-3-en-4-carboxilato de difenilmetilo, isómero sin.

Etapa A: Acido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-(1-metil-1-metoxietoxi-imino)-acético, isómero sin.

20

Se agitan durante 20 minutos a la temperatura ambiente, 12,9 g de ácido 2-/(hidroxi)imino/2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acético, isómero sin, en 120 cm³ de cloruro de metileno y 12 cm³ de 2-metoxipropeno. Se concentra a sequedad y se agita nuevamente durante 30 minutos, en 60 cm³ de cloruro de metileno y 12 cm³ de metoxipropeno. Se concentra a sequedad, bajo presión reducida.

25

Se obtiene el producto esperado, que se utiliza en este estado.

30

Etapa B: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-/1-metil-1-metoxi-

8038

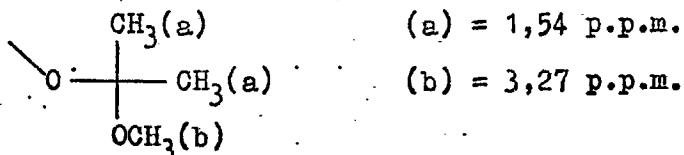
1 --etoxi/imino/acetil/-amino-cef-3-em-4-carboxílico, isómero
sin.

5 Se disuelve el ácido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-
-il)-2-(1-metil-1-metoxi-etoxi-imino)acético, isómero sin,
obtenido según el procedimiento descrito en la etapa A, a
partir de 47,25 g de ácido 2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-
-hidroxi-imino-acético en 230 cm³ de cloruro de metileno.
Se añaden 12,5 g de dicitclohexil-carbodiimida y se agita
durante una hora a la temperatura ambiente. Se filtra con
10 succión la dicitclohexilurea formada, que se lava con un po
co de cloruro de metileno (obteniéndose 9,82 g de ella).
Se añade al filtrado la solución de 13,6 g de ácido 7-amino
cefalosporánico en 70 cm³ de cloruro de metileno y 14 cm³
de trietilamina. Se agita durante 2 horas a la temperatura
15 ambiente, se lava en embudo de decantación, con 350 cm³ de
ácido clorhídrico normal, se decanta, se lava con agua, se
seca y se concentra a sequedad. El residuo se disuelve en
100 cm³ de acetato de etilo y se ceba la cristalización.
Se deja cristalizar durante 30 minutos, se filtra con suc-
20 ción y se recuperan 5,5 g del producto de partida. El fil-
trado se concentra a sequedad y el residuo se agita duran-
te 30 minutos con 200 cm³ de éter isopropílico. Después de
filtrar con succión y de secar, se obtienen 37,35 g de con-
densado bruto. Para purificarlo, se procede de la siguien-
25 te manera: el producto se disuelve en 148 cm³ de acetato
de etilo. Se añaden 5,5 cm³ de dietilamina, y se precipita,
bajo agitación intensa, con 650 cm³ de éter. Se filtra con
succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 26,35 g
del producto esperado. Seguidamente, se concentra el fil-
30 trado hasta sequedad, se recoge con 50 cm³ de éter y se ob

1 tiene una segunda tanda de 2,8 g idéntica a la primera tanda en C.C.M. La sal de dietilamina se utiliza así, seguidamente:

RMN CDCl_3 60 MHz

5



protón del ciclo tiazol: 6,78 p.p.m.

10

Etapa C: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-/1-metil-1-metoxi-etoxi/imino/acetil/amino-cef-3-en-4-carboxilato de difenilmetilo, isómero sin.

15

Se introducen 4,15 g de la sal de dietilamina obtenida en la etapa B, en 40 cm³ de cloruro de metileno y 55 cm³ de ácido clorhídrico 0,1 N.

Se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente, se decanta, se lava la fase orgánica, dos veces, con 25 cm³ de agua. Esta fase se seca seguidamente, se filtra con succión y se lava con cloruro de metileno.

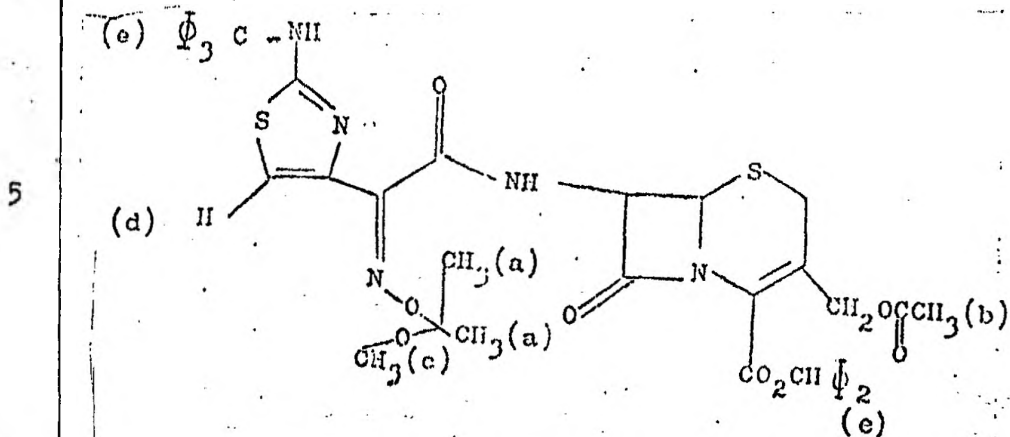
20

Se introducen, en 10 minutos, agitando, 15 cm³ de diazodifenilmetano al 8% en benceno. Se agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente y, después, se evaporan los disolventes bajo presión reducida, a 30°C. Se recoge con éter isopropílico, se deslíe y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Después de una nueva recogida con éter isopropílico se filtra con succión y se lava. Después de secar, se obtienen 4,41 g del producto esperado.

25

30

8038

1 -RMN CDCl₃ 60 MHz

10

a = 1,53 p.p.m.

b = 2,01 p.p.m.

c = 3,26 p.p.m.

d = 6,78 p.p.m.

15

(e) = 7,33 p.p.m.

Etapa D: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(hidroxi)imino/acetil-amino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, isómero sin.

20

Se introducen 2,775 g del producto obtenido en la etapa C precedente, en 14 cm³ de acetona y 4,5 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, y se expulsa la acetona bajo presión reducida.

25

Se añaden 20 cm³ de acetato de etilo, se agita y después, se decanta. Se lava la fase orgánica, cuatro veces, con 10 cm³ de agua ligeramente salada. Las aguas de lavado se extraen con 5 cm³ de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reúnen y se secan. Se filtra con succión, se lava con acetato de etilo y, después, se evapora el disol-

30

1 -vente bajo presión reducida. El residuo se recoge con éter y se cristaliza. Se deslíe, se filtra con succión y se lava con éter. Después de secar, se obtienen 1,88 g del producto esperado.

5 RMN CDCl₃ 60 MHz

6,88 p.p.m. : protón del ciclo tiazólico

7,33 p.p.m. : protón de los núcleos fenilo.

Rf = 0,5 (eluyente = éter con 20% de acetona).

10

Etapa E: 3-acetoximetil-7-/2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-terbutoxi-carbonilmetil-oxi-imino/acetilamino-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, isómero sin.

15

Se introducen 0,85 g del producto obtenido en la etapa D, en 4 cm³ de dimetilformamida y 0,8 cm³ de bromoacetato de ter-butilo.

Después de haber agitado durante 5 minutos en un baño de hielo, se añaden 1,7 g de óxido de plata.

20

Se agita durante una hora después de haberlo retirado del baño. Se filtra con succión y se lava con acetato de etilo. Al filtrado se añaden 80 cm³ de agua, se decanta, se extrae la fase acuosa, dos veces, con 20 cm³ de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan, dos veces, con 50 cm³ de agua salada. Las fases orgánicas se secan en presencia de 80 mg de carbón activo. Se filtra con succión

25

y se lava con acetato de etilo. El disolvente se expulsa bajo presión reducida, el residuo se recoge en éter isopropílico. Se deslíe, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico. Después de secar se obtienen 0,724 g del producto esperado. Rf = 0,34 (cloruro de metileno con 5% de éter).

30

8038

1 Ejemplo 16: Acido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-
-tiazol-4-il)2-carboxil-metil-oxi-imino/acetil-amino-cef-
-3-em-4-carboxílico, isómero sin, en forma de trifluoroace-
tato.

5 Se enfría en un baño de metanol y hielo, 5 cm³
de ácido trifluoroacético. Se añaden 0,482 g del producto
obtenido en el Ejemplo 15 y se agita durante 15 minutos,
después de haberlo retirado del baño. Se observa una diso-
lución al cabo de los 5 minutos. Se expulsa el ácido bajo
10 presión reducida, y se añaden 20 cm³ de éter isopropílico.
Se agita durante 5 minutos y se lava con éter isopropílico.
Después de secar, se obtienen 0,277 g del trifluoroacetato
esperado, idéntico al producto obtenido en el Ejemplo 4.

15 Ejemplo 17: Sal disódica del ácido 3-acetoximetil-
-7-//2-(2-aminotiazol-4-il)2-carboxil-metiloxi-imino/acetil-
-amino-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

20 La sal obtenida en el Ejemplo 16 se disuelve en
0,5 cm³ de metanol y se añaden lentamente 1,5 cm³ de una
solución molar de acetato sódico en metanol. Se deslía y
se añaden lentamente 5 cm³ de etanol. Se filtra con succión,
se lava dos veces con etanol y, después, con éter. Después
de secar, se obtienen 0,178 g de la sal disódica esperada.
El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 5.

25 Ejemplo 18: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-
-tiazol-4-il)-2-terbutoxicarbonil-metil-oxi-imino/acetil/-
amino-cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

30 Etapa A: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tia-
zol-4-il)2-/1-metil-1-metoxi-etoxi/imino/acetil/amino-cef-
-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

1 Se disuelven en 120 cm³ de cloruro de metileno,
 ácido 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)2-(1-metil-1-metoxi-eto-
 xi-imino)-acético, isómero sin, obtenido en la etapa A del
 ejemplo 15. Se añaden 9,84 g de éster ter-butílico del áci-
 5 do 7-aminocefalosporánico. Se enfría a +10°C y se añaden
 6,6 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se retira el baño refri-
 gerante y se deja durante 3 horas, agitando, a la tempera-
 tura ambiente. Se filtra con succión la dicitclohexilurea
 obtenida (4 g), se concentra a sequedad y se disuelve el re-
 10 siduo en 25 cm³ de acetato de etilo. Se añaden 100 cm³ de
 éter y se lava con 100 cm³ de ácido clorhídrico 0,2 N y
 100 cm³ de agua y 20 cm³ de solución molar de bicarbonato
 sódico. Se precipita, así, la sal sódica del producto de
 15 partida, que se filtra con succión, se seca y se recuperan
 3,9 g de ella.

Se lava con agua, se seca, se filtra con succión,
 se concentra a sequedad.

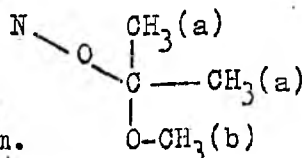
Se recoge con 50 cm³ de éter, se ceba y se comple-
 ta la cristalización por adición de 50 cm³ de éter isopro-
 20 pílico. Se filtra con succión, se lava y se seca. Se obtie-
 nen 10,8 g del producto esperado. Punto de fusión: aproxi-
 madamente 160°C.

RMN CDCl₃ 60 MHz

(a) 1,53 p.p.m.

(b) 3,26 p.p.m.

protón del tiazol : 6,76 p.p.m.



30 Etapa B: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilamino-tia-
zol-4-il)-2-(hidroxi)-imino/acetil/amino-caf-3-em-4-carbo-
 8038 xilato de ter-butilo, isómero sin.

1 Agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente, se disuelven 0,812 g del producto obtenido en la etapa A, en 4 cm³ de acetona y 1 cm³ de ácido clorhídrico normal. Se añade 1 cm³ de solución molar de bicarbonato sódico
 5 acuoso, 10 cm³ de agua y 5 cm³ de acetato de etilo. Se obtienen 0,551 g del producto esperado. Punto de fusión aproximadamente 200°C.

Análisis: C₃₈H₃₇O₇N₅S₂

Calculado: C %: 61,69 H %: 5,04 N %: 9,47 S %: 8,66

10 Encontrado: 61,5 5,0 9,1 8,4

RMN : CDCl₃ 60 MHz

1,55 p.p.m.: ter-butilo

6,88 p.p.m.: protón del tiazol.

15 Etapa C: 3-acetoximetil-7-//2-(2-tritilemino-tiazol-4-il)2-terbutoxicarbonil-metil-oxi-imino/acetil/amino-cef-3-em-4-carboxilato de ter-butilo, isómero sin.

Se mezclan 0,074 g del producto obtenido en la etapa B, 0,7 cm³ de dimetilformamida y 0,5 cm³ de bromoacetato de ter-butilo. A 20°C se introducen 0,5 g de óxido de plata. Se agita durante 30 minutos, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo. Se añaden 10 cm³ de agua, se decanta, se extrae con 5 cm³ de acetato de etilo y, después,
 20 se lavan las fases orgánicas reunidas con 5 cm³ de agua salada. Se seca sobre sulfato magnésico, se filtra con succión, se lava con acetato de etilo, se expulsan los disolventes, y se recoge el residuo con éter isopropílico. Se deslíe, se filtra con succión y se lava con éter isopropílico.
 25

30 Después de secar, se obtienen 0,02 g del producto.

1 Rf = 0,34 (cloruro de metileno con 5% de éter etílico).

El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 3.

5 Ejemplo 19: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-//-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-terbutoxi-carbonil-metil-oxi-imino/acetil/amino-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

10 Etapa A: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-//-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-imino/acetil/amino-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

Se disuelven 7,6 g de sal de dietilamina del ácido 3-acetoximetil-7-//-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-1-metil-1-metoxi-etoxi/imino/acetil/amino-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, preparado en la etapa B del Ejemplo 15, en 15 30 cm³ de acetona y 10 cm³ de ácido clorhídrico 2 N. Se agita durante 40 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 20 cm³ de agua, se expulsa la acetona a 30°C, bajo presión reducida. Se añaden 25 cm³ de acetato de etilo, se decanta, se vuelve a extraer, se lava con agua, se seca y se 20 filtra con succión, se añaden al filtrado 1 cm³ de dietilamina, se tritura, se congela y se filtra con succión la sal de dietilamina formada, se lava con éter y se obtienen 6 g de producto puro.

25 Análisis: C₃₈H₄₀O₇N₆S₂

Calculado: C %: 60,30 H %: 5,33 N %: 11,10 S %: 8,47

Encontrado: 60,5 5,7 10,9 8,2

RMN CDCl₃ 60 MHz

6,63 p.p.m.: protón del tiazol

30 7,33 p.p.m.: protón del tritilo.

1 Etapa B: Sal de dietilamina del ácido 3-acetoxi-
metil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-ter-butoxicarbo-
nil-metil-oxi-imino/acetil/amino-cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin.

5 Se preparan 10,25 g de ácido 3-acetoximetil-7-//
2-(2-tritil-amino-tiazol-4-il)2-hidroxi-imino/acetil/amino-
-cef-3-em-4-carboxílico, a partir de la sal de dietilamina
correspondiente, preparada según la etapa A anterior, tra-
tando la sal de dietilamina con ácido clorhídrico acuoso,
10 después de disolución en cloruro de metileno, y recogiendo
el residuo seco con éter isopropílico.

15 Los 10,25 g de ácido se disuelven en 225 cm³ de
cloruro de metileno. Se añaden 150 cm³ de agua destilada.
Se introducen, agitando intensamente, 21 cm³ de trietilami-
na. Se obtiene una emulsión. Se introducen, seguidamente,
13,2 cm³ de bromoacetato de ter-butilo. Se agita durante
3 horas y media a 20-25°C. Se acidifica a 15-20° con 90
cm³ de ácido clorhídrico 2 N. Se agita y decanta, se lava
con agua destilada, se extraen las aguas de lavado con clo-
20 roformo. Se seca, se filtra con succión, se lava con clo-
ruro de metileno, se concentra a sequedad, y se obtienen
14,85 g de una resina parda.

25 Esta resina se recoge con 30 cm³ de acetato de
etilo y se le añaden, a 20°C, lentamente, 1,65 cm³ de die-
tilamina. La solución se introduce en 10 minutos, en un
matraz de fondo redondo que contiene 60 cm³ de éter isopro-
pílico, bajo agitación. Se agita durante 30 minutos a 20-
-25° y, después, se filtra con succión y se lava, dos ve-
ces, con 5 cm³ de una mezcla de acetato de etilo y éter
30 isopropílico (1-2) y, después, con éter isopropílico. Se

1 -seca bajo presión reducida y se obtienen 11,14 g del pro-
 ducto esperado. La sal se recoge con 30 cm³ de acetato de
 etilo. A esta solución se añaden 30 cm³ de acetato de eti-
 lo con 10% de éter isopropílico. Aparece un precipitado.
 5 Se agita durante 5 minutos y se filtra con succión. Se con-
 centra a sequedad hasta la obtención de un residuo pardo.
 Se recoge con 50 cm³ de éter isopropílico. Se agita duran-
 te una hora a la temperatura ambiente, se filtra con suc-
 ción y se lava con éter isopropílico. Se obtienen 10,75 g
 10 del producto esperado.

Análisis: C₄₄H₅₀O₉N₆S₂

Calculado: C %: 60,67 H %: 5,78 N %: 9,65 S %: 7,36

Encontrado: 61,1 5,8 9,6 7,1

RMN CDCl₃ 90 MHz

15 1,43 p.p.m.: ter-butilo
 6,8 p.p.m. : protón del ciclo tiazol.

Ejemplo 20: Acido 3-acetoximetil-7-//2-(2-amino-
-tiazol-4-il)-2-carboximetil-oxi-imino/acetil-amino-cef-3-
-em-4-carboxílico, isómero sin, en forma de trifluoroaceta-
 20 to.

En 36 cm³ de ácido trifluoroacético, se añaden,
 en un minuto, a 20-25°, bajo atmósfera inerte, 9 g de la
 sal de dietilamina obtenida en el Ejemplo 19. Se agita en
 25 atmósfera inerte durante 15 minutos. Se enfría con un baño
 de hielo y agua y se introducen rápidamente 360 cm³ de éter
 isopropílico. Se agita durante 15 minutos, se filtra con
 succión y se lava con éter isopropílico y, después, con
 éter etílico. Se seca y se obtienen 5,8 g del producto bru-
 30 to. Se efectúa una purificación con diferentes porciones,

1 -o sea 8,28 g de producto bruto en total. Se empasta durante 15 minutos en 33 cm³ de acetona con 1% de agua. Se diluye con 330 cm³ de éter sulfúrico, se agita durante 15 minutos, se filtra con succión y se lava con éter sulfúrico.

5 Se seca y se obtienen 7,03 g del producto esperado.

El producto es idéntico al obtenido en el Ejemplo 16.

10 Ejemplo 21. Se ha realizado una preparación para inyecciones, de la siguiente formulación:

| | |
|---|-------------------|
| Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-carbetoxi-metil- | |
| -oximino-acetamido/3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, | |
| isómero sin | 500 mg |
| Excipiente acuoso estéril, c.s.p. | 5 cm ³ |

15 Ejemplo 22: Se ha realizado una preparación para inyecciones, de la formulación:

| | |
|--|-------------------|
| - Sal disódica del ácido 7-/2-(2- | |
| -amino-4-tiazolil)-2-hidroxi-carbonil-metil- | |
| -oximino-acetamido/3-acetoximetil-cef-3-em- | |
| 20 -4-carboxílico, isómero sin | 500 mg |
| Excipiente acuoso estéril c.s.p. . | 5 cm ³ |

Ejemplo 23: Se han realizado cápsulas de gelatina, que responden a la formulación:

| | |
|---|--------|
| - Sal disódica del ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)2-hidroxi-carbonil-metil-oximino-acetamido/3-acetoximetil-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin | 250 mg |
| Excipiente, c.s. para una cápsula de gelatina terminada, de | 400 mg |

30 Ejemplo 24: Se ha realizado una preparación para

1 inyecciones, de la formulación:

- Sal sódica del ácido 3-acetoxime-
til-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-//(cianome-
til)oxi/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxí

5 lico, isómero sin 500 mg

Excipiente acuoso c.s.p. 5 cm³

Ejemplo 25: Se ha realizado una preparación para
inyecciones, de la fórmula:

10 / - Sal de sodio del ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-
-amino-tiazol-4-il)-2-//(amino-carbonil)metil/-
oxi/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,

isómero sin 500 mg

- Excipiente acuoso, c.s.p. 5 cm³

15 Ejemplo 26: Se han realizado cápsulas de gelatina,
que responden a la formulación:

- Sal sódica del ácido 3-acetoximetil-7-//2-(2-
-amino-tiazol-4-il)-2-//(cianometil)oxi/imi-
no/acetil/aminocef-3-em-4-carboxílico, isóme-

ro sin 250 mg

20 - Excipiente, c.s. para una cápsu-

la de gelatina terminada, de 400 mg.

25

30

1

- REIVINDICACIONES -

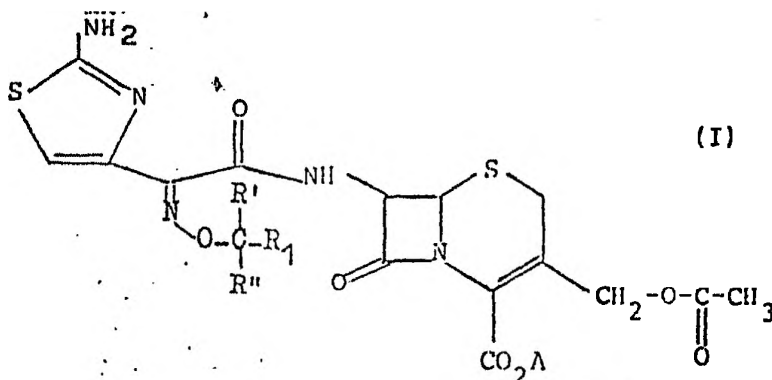
5

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

10

1ª.- Procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 3-acetoximetil-7-aminotiazolil-acetamido-cefalosporánico de la fórmula general I

15



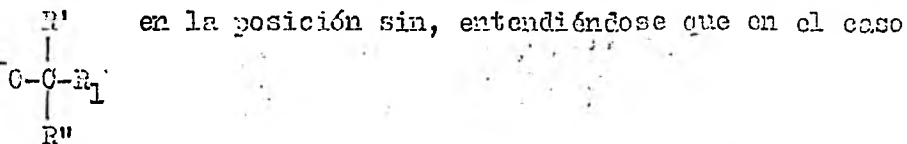
20

en la cual R_1 representa o bien un radical $-CO_2R'_1$, en el cual R'_1 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio o de una base orgánica aminada, o bien R_1 representa un radical nitrilo, o bien R_1 representa un radical carbamoilo $CONH_2$, A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio o de una base orgánica aminada, R' y R'' , idénticas o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo que tiene de 1 a

30

3 átomos de carbono, encontrándose el agrupamiento

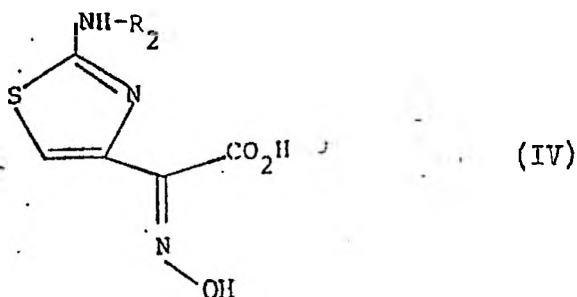
1



5

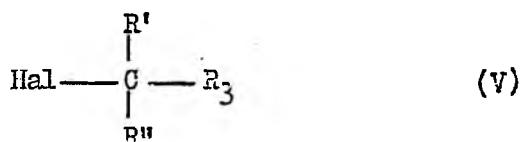
de que R_1 represente un radical $CO_2R'_1$, en el cual R'_1 representa un átomo de hidrógeno, A representa un átomo de hidrógeno, y cuando R_1 represente un radical $CO_2R'_1$, en el cual R'_1 representa un equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio o de una base orgánica aminada, A representa el mismo equivalente de metal alcalino, alcalinotérreo, de magnesio o de una base orgánica aminada, caracterizado porque se hace actuar, en presencia de una base fuerte, sobre un producto de la fórmula IV:

15



20

en la cual R_2 representa un agrupamiento fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis o un radical cloroacetilo, y el agrupamiento OH está en la posición *sin*, un producto de fórmula V:



25

en la cual Hal representa un átomo de halógeno, R' y R'' , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alcoholilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R_3 representa o bien un agrupamiento $CO_2R''_1$, en el cual R''_1 representa un radical alcoholilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un agrupamiento fácilmente eliminable por

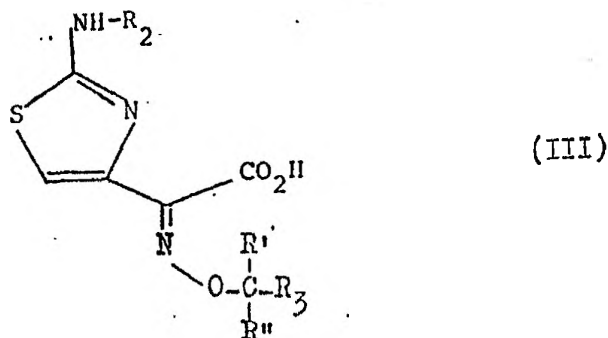
30

06029

POOR
QUALITY

1 hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o bien R_3 representa un radical nitrilo, o bien R_3 representa un radical carba-

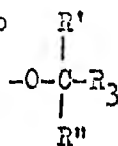
5 moilo $-CONH_2$, para obtener un producto de la fórmula III:



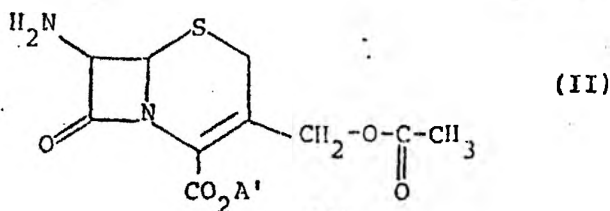
10 o un derivado funcional de este ácido, fórmula III, en la cual R_2 representa un agrupamiento fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical clo-

15 roacetilo, R_3 representa o bien un agrupamiento $CO_2R''_1$, en el cual R''_1 representa un radical alcohol que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un agrupamiento éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, o bien R_3 representa un radical nitrilo, o bien un radical carba-

20 moilo $-CONH_2$, R' y R'' tienen el significado indicado arriba y el agrupamiento

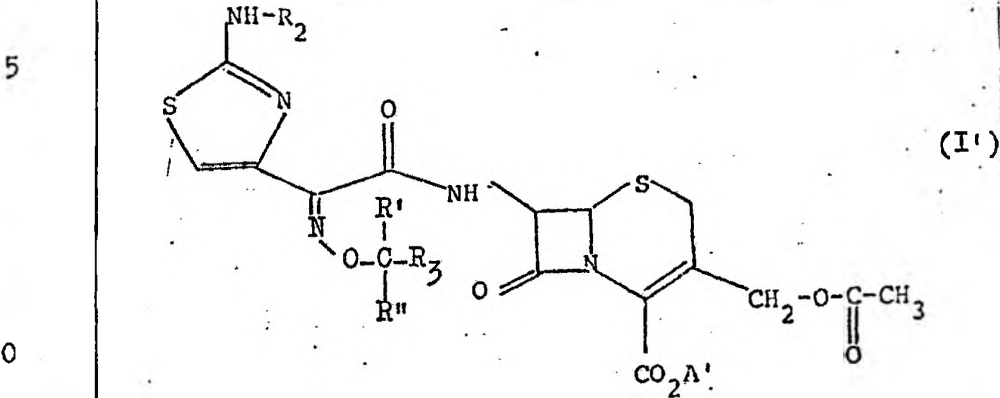


producto de fórmula III con el cual se trata un producto de la fórmula II:

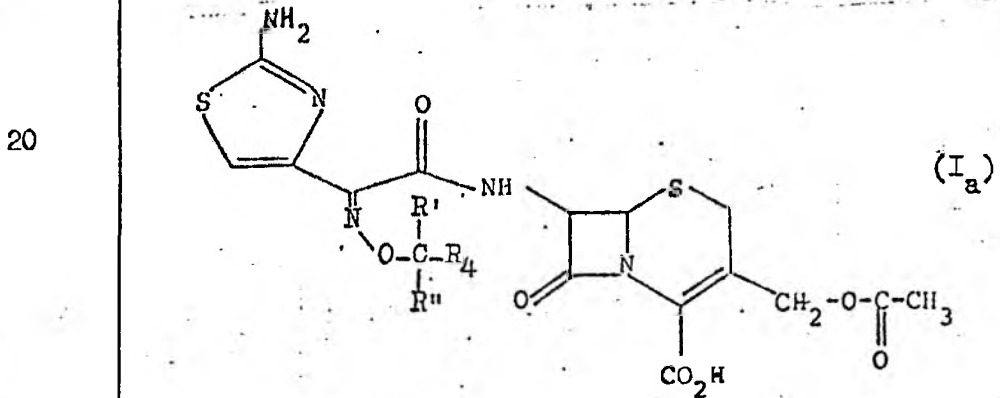


30 en la cual A' representa un átomo de hidrógeno o un agrupa-

1 miento éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o
 5 por hidrogenólisis, para obtener un producto de la fórmula
 I'



10 en la cual R_2 , R_3 , R_1 , R'' y A' tienen el significado indi-
 cado arriba, producto de fórmula I' que se trata con uno o
 varios agentes escogidos del grupo formado por los agentes
 15 de hidrólisis ácida, de hidrogenólisis, y por la tiourea,
 según los valores o significados de R_2 , R''_1 y A' , para ob-
 tener un producto de fórmula Ia



25 en la cual R_4 representa o bien un radical $CO_2R''_2$, en el
 cual R''_2 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 3.
 átomos de carbono o 1 átomo de hidrógeno, o bien R_4 repre-
 senta un radical nitrilo, o bien R_4 representa un radical
 carbamilo $CONH_2$, y R_1 y R'' tienen el significado indicado
 30 arriba, y corresponde a un producto de fórmula I, en la

06029

POOR
 QUALITY

1

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

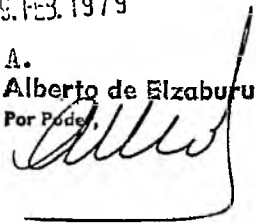
Esta Memoria consta de SESENTA Y NUEVE hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 09 FEB. 1979

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder



10

15

20

25

06029

VAL