

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19	ES	21	NUMERO	10	AI
			5956		
		22	FECHA DE PROMULGACION		
			13. DIC. 1978		

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

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31				
	NUMERO				
	77/04745		18-2-77		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		Nº 467.090

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS OXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 3-TIADIAZOLIL-TIOMETIL-7-AMINO-TIAZOLIL-ACETAMIDC-CEFALOSPORANICO".

71 SOLICITANTE (S)

ROUSSEL-UCLAF (1779 E Div.)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

35 Bd. des Invalides, 75323, París, Francia

72 INVENTOR (ES)

René HEYMES y André LUTZ

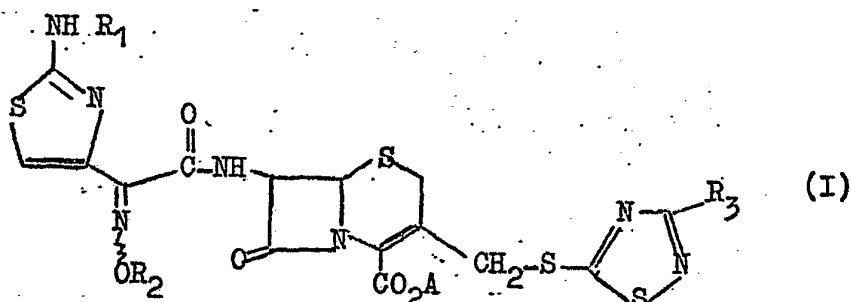
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.618)

lfg

El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 3-tiadiazolil-tiometil-7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula general I:



en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, o un grupo cloroacetilo, R_2 representa un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_3 representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio, una base orgánica aminada o A representa un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, entendiéndose que A no puede representar un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis cuando R_1 representa un átomo de hidrógeno, el trazo ondulado significa que el grupo OR_2 puede encontrarse en una u otra de las dos posiciones posibles sin o anti.

Como grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis que puede representar R_1 , se

1 pueden citar los grupos terc-butoxi, carbonilo, tritilo,
bencilo, dibencilo, tricloroetilo, carbobenciloxi, formi
lo, tricloroetoxicarbonilo o 2-tetrahidropiranilo.

Entre los valores de R_2 , se pueden citar los ra
dicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-
5 -butilo, terc-butilo, vinilo, propenilo, butenilo, etini-
lo o propargilo.

Entre los valores de A, se pueden citar princi-
palmente un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio
o magnesio; entre las bases orgánicas que pueden estar re
10 presentadas por A, se pueden citar la trimetilamina, trie-
tilemina, metilamina, propilamina, N,N-dimetil-etanol-ami-
na o tris(hidroximetil)amino-metano; entre los radicales
fácilmente eliminables por hidrólisis ácida o por hidro-
genolisis, se pueden citar los radicales benzhidrilo,
15 terc-butilo, bencilo, parametoxibencilo y tricloroetilo.

Entre los valores de R_3 , se pueden citar los
radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, propiloxi, iso-
propiloxi, butiloxi, sec-butiloxi y terc-butiloxi.

20 El invento tiene por objeto principalmente un
procedimiento de preparación de los productos de fórmula
I, en la que A representa un átomo de hidrógeno, un equi-
valente de metal alcalino, alcalino-térreo, de magnesio
o una base orgánica aminada.

25 El invento tiene más particularmente por objeto
un procedimiento para preparar los productos de fórmula I,
en la que el grupo fácilmente eliminable por hidrólisis
ácida o por hidrogenolisis que puede representar A se
30 elige en el grupo constituido por los radicales benzhidrilo

1 lo, terc-butilo, bencilo, parametoxibencilo y tricloro-
-etilo, los productos de fórmula I, en la que el grupo
fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrege
nolisis que puede representar R_1 se elige en el grupo
5 constituido por los grupos terc-butoxi-carbonilo, triti-
lo, benzhidrido, tricloroetilo y carbobenciloxi.

El invento tiene por objeto especialmente un
procedimiento para preparar

- los productos de fórmula I en la que el grupo
OR₂ está en la posición sin,

10 - los productos de fórmula I en la que R_1 repre-
senta un grupo tritilo o un átomo de hidrógeno, R_2 repre-
senta un radical metilo, R_3 representa un radical metilo
o metoxi y A representa un átomo de hidrógeno o un átomo
de sodio.

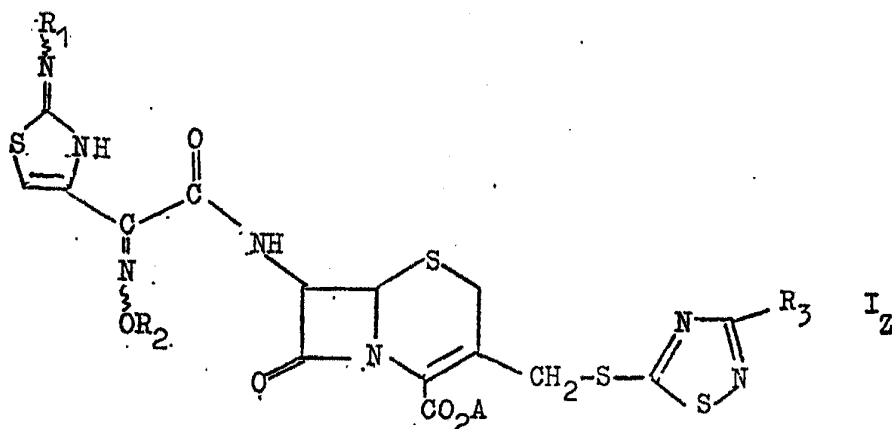
15 Entre los productos de fórmula general I, se pue-
den citar principalmente los productos descritos a conti-
nuación en los ejemplos y particularmente:

20 el ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetami-
do/3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-
-carboxílico, isómero sin, y sus sales con los metales al-
calinos, alcalino-térreos, magnesio o las bases orgánicas
aminadas;

25 el ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetami-
do/3-/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-
-carboxílico, isómero sin, y sus sales con los metales al-
calinos, alcalino-térreos, magnesio o las bases orgánicas
aminadas.

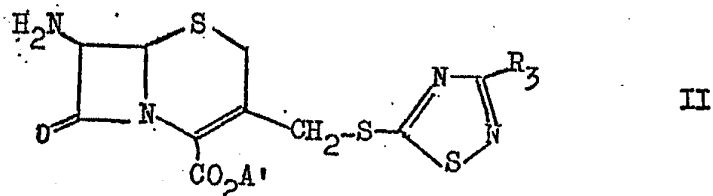
30 Se entiende que los productos de fórmula I antes
citados pueden existir:

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



en la que R₁, R₂, R₃ y A tienen el significado antes citado.

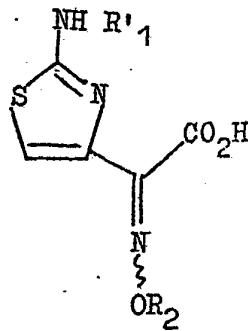
15 El procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I, tal como se ha definido anteriormente se caracteriza, porque se trata un producto de fórmula II:



25 en la que R₃ tiene el significado indicado anteriormente y A' representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, con un ácido de fórmula III

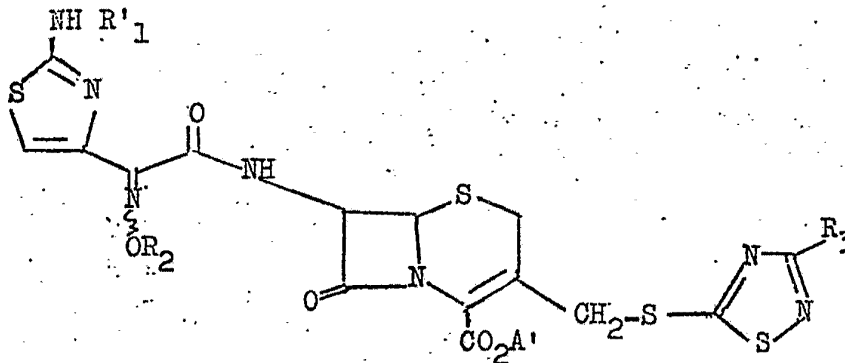
30

04028



III

o por un derivado funcional de este ácido, representando en dicha fórmula III R'_1 un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical cloroacetilo y teniendo R_2 la significación dada anteriormente, para obtener un producto de fórmula I'

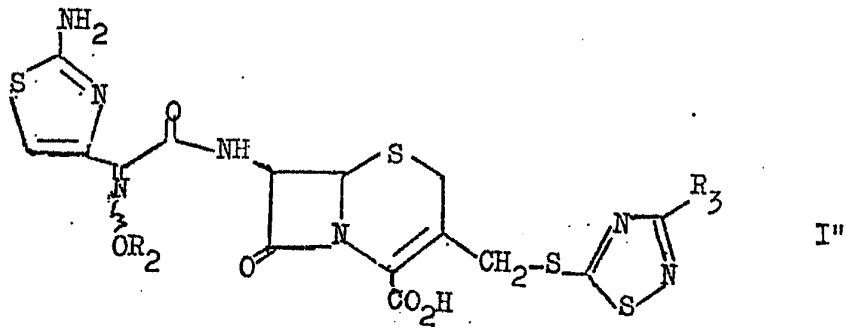


I'

correspondiente a un producto de fórmula I en la que R_1 representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis o un radical cloroacetilo y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenólisis, producto de fórmula I' que se trata, si llega el caso, con un agente de hidrólisis ácida, con un agente de hidrogenólisis, con tiourea o con dos de los agentes ya citados, según los valores de R'_1 y A' ; para obtener un producto de fórmula I''

1

5



correspondiente a un producto de fórmula I en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, A representa un átomo de hidrógeno y R₂ y R₃ tienen el significado anteriormente indicado, salificándose dicho producto de fórmula I'' y I' en la que A' representa un átomo de hidrógeno, si llega el caso, según los métodos usuales para obtener un producto de fórmula I en la que A representa un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada.

En un modo preferido de ejecución del procedimiento, se trata el producto de fórmula II con un derivado funcional del ácido de fórmula III, tal como el anhídrido o cloruro de ácido, pudiendo formarse el anhídrido in situ por acción de cloroformiato de isobutilo o de dicitclohexilcarbodiimida sobre el ácido. Igualmente se pueden utilizar otros halogenuros o incluso otros anhídridos formados in situ por acción de otros cloroformiatos de alcohol, de una dialcoholcarbodiimida o de otra dicitcloalcoholcarbodiimida. Igualmente se pueden utilizar otros derivados de ácidos, tales como la azida de ácido, la amida activada del ácido o un éster de ácido activado formado, por ejemplo, con hidroxisuccinimida, paranitrofenol

1 o 2-4-di-nitrofenol. En el caso en el que la reacción se efectúe con un producto de fórmula II y un halogenuro del ácido de fórmula general III o con un anhídrido formado con un cloroformiato de isobutilo, se procede, preferiblemente en presencia de un agente básico.

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

10 La reacción se realiza en un disolvente o una mezcla de disolventes entre los cuales se pueden citar el cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, acetona o dioxano.

15 La transformación eventual de los productos de fórmula I' en productos de fórmula I'' tiene por finalidad reemplazar el sustituyente R'_1 por un átomo de hidrógeno, y cuando A' es diferente de un átomo de hidrógeno, reemplazar A' por un átomo de hidrógeno.

20 Para esto, se trata el producto de fórmula I' con un agente de hidrólisis ácida cuando R'_1 representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida y A' representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida.

25 Se trata el producto de fórmula I' por un agente de hidrogenolisis cuando R'_1 representa un grupo fácilmente eliminable por hidrogenolisis y A' representa un átomo de hidrógeno o un grupo fácilmente eliminable por hidrogenolisis.

30 Se trata el producto de fórmula I' con un agente de hidrólisis ácida y con un agente de hidrogenolisis,

1 cuando uno de los sustituyentes R'_1 o A' representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida y el otro sustituyente representa un grupo fácilmente eliminable por hidrogenólisis.

5 Se trata el producto de fórmula I' con tiourea, cuando R'_1 representa un radical cloroacetilo y A' representa un átomo de hidrógeno. Cuando R'_1 representa un radical cloroacetilo y A' representa un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o hidrogenólisis, se tratan los productos de fórmula I' con tiourea y con un agente de hidrólisis ácida o hidrogenólisis según el valor de A' .

10 El tipo de reacción que utiliza la tiourea está descrito por Masaki [JACS, 90, 4508 (1968)].

15 Como agente de hidrólisis ácida al que se someten, si llega el caso, los productos de fórmula I', se puede citar el ácido fórmico, ácido trifluoroacético o el ácido acético. Estos ácidos pueden emplearse anhidros o en solución acuosa. Igualmente se puede utilizar el sistema zinc-ácido acético.

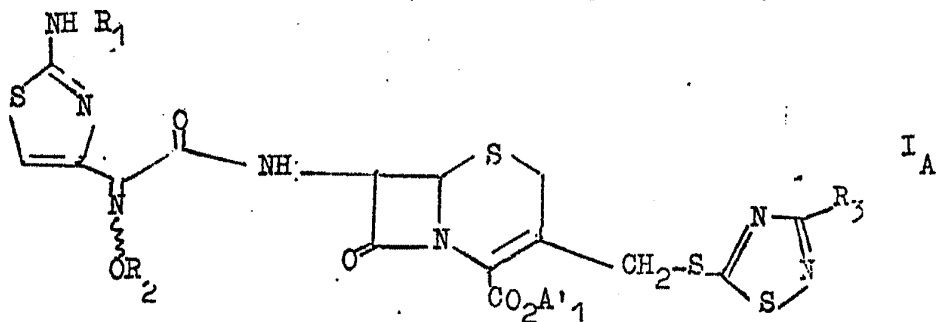
20 Preferiblemente se utiliza un agente de hidrólisis ácida, tal como el ácido trifluoroacético anhidro o los ácidos fórmico o acético acuosos, para eliminar los grupos terc-butoxi-carbonilo o tritilo que puede representar el radical R'_1 o los grupos benzhidrilo, terc-butilo o parametoxi-bencilo que puede representar A' .

25 Preferiblemente se utiliza el sistema zinc-ácido acético, para eliminar el grupo tricloroetilo que pueden representar R'_1 y A' .

30 Preferiblemente se utiliza un agente de hidrogeno

1

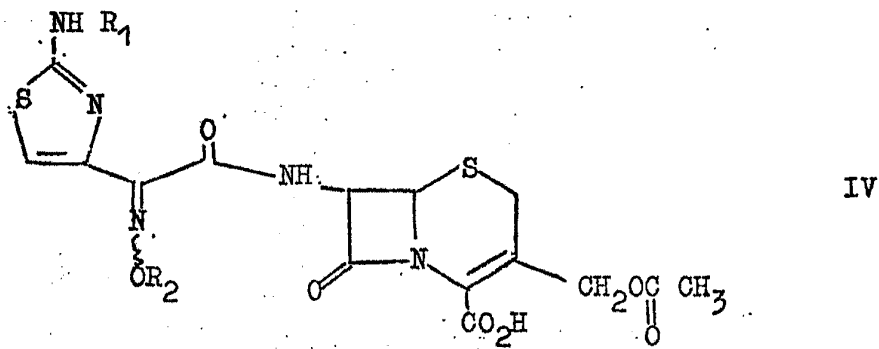
5



10

en la que A'₁ representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada, correspondiente a los productos de fórmula I en la que A tiene el significado de A'₁, caracterizado porque se trata un producto de fórmula IV

15



20

en la que R₁ y R₂ tienen el significado indicado antes, por un producto de fórmula V

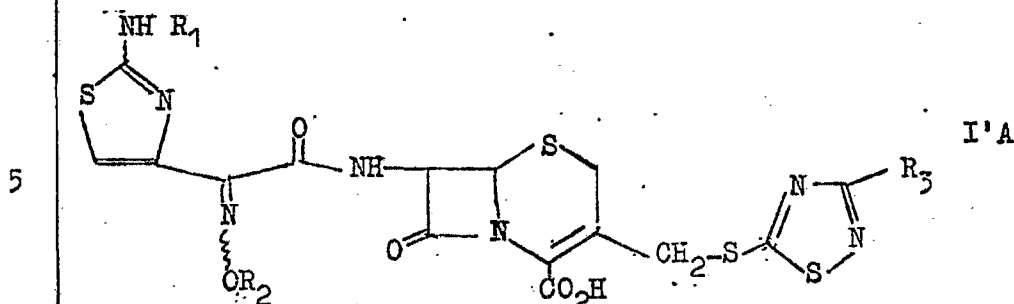
25



30

04028

1 en la que R_3 tiene el significado indicado antes, para obtener los productos de fórmula I'_A :



10 que se salifica, si llega el caso, para obtener los productos de fórmula I en la que A'_1 representa un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada.

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

20 La reacción se realiza preferiblemente en presencia de un tampón que mantiene en el medio un pH ligeramente ácido, tal como una mezcla de fosfato ácido de sodio-bicarbonato de sodio, pero igualmente se puede trabajar sin tampón.

25 La salificación de los productos de fórmula I'_A puede realizarse según los métodos usuales antes descritos.

30 El invento tiene por objeto más especialmente un procedimiento de preparación tal como el descrito antes para la preparación de los productos de fórmula I_A en los que el grupo OR_2 está en la configuración sin en los pro

1 ductos de fórmulas IV, I_A y I'_A.

Este procedimiento se realiza utilizando un producto de fórmula IV en el que el grupo OR₂ está en la posición sin. Los productos I'_A y I_A obtenidos luego poseen igualmente la configuración sin.

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

Estas propiedades hacen aptos a dichos productos farmacéuticamente aceptables para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de afecciones por gérmenes sensibles y principalmente en las estafilococias, tales como
15 septicemias por estafilococos, estafilococias malignas de la cara o cutáneas, piodermitis, heridas sépticas o supurantes, ántrax, flemones, erisipelas, estafilococias agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonias, supuraciones pulmonares.
20

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

Como medicamentos y principales medicamentos antibióticos, se consideran preferiblemente los productos de fórmula I, en la que A representa un átomo de hidrógeno,
30 un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magne-

1 -sio o una base orgánica aminada.

Entre el conjunto de los medicamentos antes definidos, están contenidos preferiblemente los productos de fórmula I en la que el grupo OR_2 está en la posición sin.

Entre estos medicamentos se consideran principal-
 5 mente los productos de fórmula I en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical metilo, R_3 representa un radical metilo o metoxi y A representa un átomo de hidrógeno y sus sales farmacéuticamente aceptables,
 10 y más particularmente los de fórmula I en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, R_2 representa un radical metilo, R_3 representa un radical metilo o metoxi, A representa un átomo de hidrógeno, el grupo OR_2 está en la posición sin, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Entre estos últimos, se consideran más particularmente los productos descritos en los ejemplos y principalmente el ácido 7/-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-
 15 -acetamido/3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, y sus sales farmacéuticamente aceptables con metales alcalinos, alcalino-térreos,
 20 magnesio o bases orgánicas aminadas, y el ácido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetamido/3-/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, y sus sales farmacéuticamente aceptables con
 25 metales alcalinos, alcalino-térreos, magnesio o bases orgánicas aminadas.

Así las nuevas oximas de fórmula I pueden utilizarse para preparar composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, una al menos de dichas oximas.

Estas composiciones pueden administrarse por vía

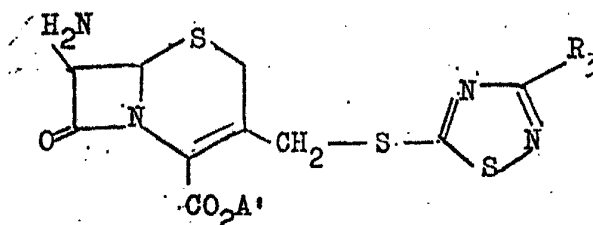
1 oral, rectal, parenteral, intramuscular o por vía local en
aplicación tópica sobre la piel y las mucosas.

5 Pueden ser sólidas o líquidas y presentarse en
formas farmacéuticas utilizadas corrientemente en medici-
na humana, como por ejemplo comprimidos, sencillos o en
10 grajeas, cápsulas de gelatina, granulados, supositorios,
preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles. Dichas
composiciones se preparan según los métodos usuales. El o
los principios activos pueden incorporarse a los excipien-
tes empleados habitualmente en estas composiciones farma-
céticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón,
estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos
o no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados
parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dis-
persantes o emulsificantes, conservadores.

15 La dosis administrada es variable según la afección
tratada, el paciente que se está tratando, la vía de
administración y el producto considerado. Puede estar com-
prendida por ejemplo, entre 0,250 g y 4 g al día, por vía
oral en el hombre con el producto descrito en el ejemplo 2
20 ó 4, o incluso comprendida entre 0,500 g y 1 g, tres veces
al día, por vía intramuscular.

El invento permite preparar los productos indus-
triales nuevos de fórmula general II:

25

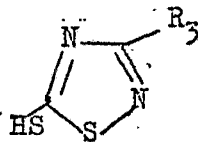


II

30

04028

1 en la que R_3 representa un radical alcoholo que tiene de
 2 a 4 átomos de carbono o un radical alcoxi que tiene de
 2 a 4 átomos de carbono y A' representa un átomo de hidró-
 geno o un grupo éster fácilmente eliminable por hidrólisis
 5 pueden prepararse por reacción de cambio haciendo actuar
 sobre el ácido 7-amino-cefalosporánico un producto de fór-
 mula V



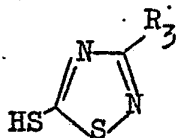
V

10

según métodos por sí conocidos.

Igualmente el invento permite preparar los pro-
 ductos industriales nuevos de fórmula general V :

15



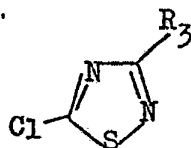
(V)

20

en la que R_3 representa un radical alcoholo que tiene de 2
 a 4 átomos de carbono o un radical alcoxi que tiene de 1 a
 4 átomos de carbono.

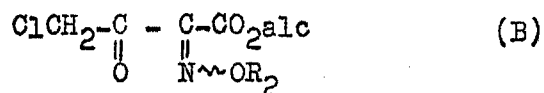
Los productos de fórmula V pueden prepararse por
 acción de sulfhidrato de sodio o de tiourea en presencia
 de potasa sobre el producto de fórmula:

25



1 Los ejemplos de preparación de los productos de fórmulas V y II se dan más adelante en la parte experimental.

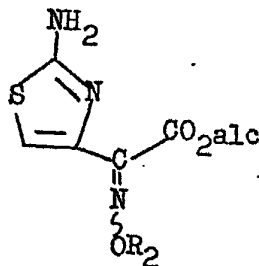
Los productos de fórmula III pueden prepararse según el procedimiento descrito en la patente belga 850.662, el cual consiste en hacer actuar la tiourea sobre un producto de fórmula B:



10

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

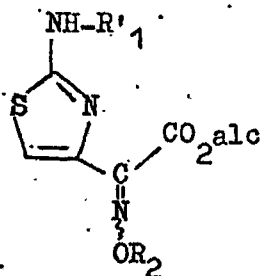
15



20

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

25



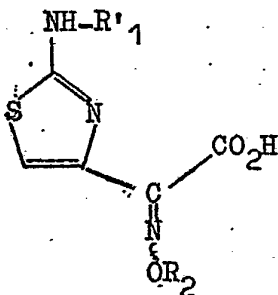
30

1 en la que R'_1 , R'_2 y alc tienen el significado indicado anteriormente, producto que se trata con una base, y luego con un ácido, para obtener los productos de fórmula III buscados. Un ejemplo de tal preparación se da más adelante en la parte experimental.

5 Los productos de fórmula B se preparan por acción del diazometano o de los halogenuros o sulfatos de alcoholos correspondientes sobre el γ -cloro- α -oximino-acetil-acetato de etilo descrito en J. of Medicinal Chemistry 1973, 16 (9), 978.

10 Los productos de fórmula III que tienen la configuración sin se obtienen efectuando la reacción de la tiourea sobre el producto de fórmula B bien en un disolvente acuoso, bien trabajando a temperatura ambiente, en presencia de una cantidad sensiblemente estequiométrica de tiourea y llevando a cabo la reacción en un tiempo limitado de algunas horas, bien reuniendo todas las condiciones antes enunciadadas.

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



30 en la que R'_1 y R'_2 tienen el significado antes indicado sobre el ácido 7-amino-cefalosporánico, reacción seguida, si llega al caso, de una hidrólisis ácida o una hidrogenolisis. Un ejemplo de tal preparación se da más adelante en

1 -la parte experimental.

Los ejemplos siguientes ilustran el invento sin conferirle, sin embargo, ningún caracter limitativo.

5 Ejemplo 1 : Acido 7/2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-
-imino-acetamido/3/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/
cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

10 Se añaden a 3,36 g de sal de sodio del ácido 2-
-(2-tritilamino-4-tiazolil) 2-metoxiimino-acético, isómero
sin, 60 cm³ de cloruro de metileno y 10 cm³ de ácido clor-
hídrico 2 N. Se decanta, lava con agua, seca y lleva hasta
sequedad. Se obtiene así el ácido libre.

15 El residuo obtenido antes se disuelve en 30 cm³
de cloruro de metileno y se añaden 950 mg de dicitclohexil-
carbodiimida. Se agita una hora y luego se filtra con suc-
ción el precipitado obtenido (750 mg de dicitclohexilurea).
El filtrado se enfría a -10°C y se añade de una sola vez,
una solución de 1,3 g de ácido 7-amino-3-/(3-metoxi-1,2,4-
-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico en 13 cm³
20 de cloroformo y 1,3 cm³ de trietilamina. Se deja volver a
la temperatura ambiente, se lava con ácido clorhídrico 2 N
y luego con agua, se seca, filtra y lleva hasta sequedad
obteniéndose 4,8 g de producto bruto. Este producto se pu-
rifica por cromatografía sobre 500 g de sílice eluyendo
25 con una mezcla de acetona-agua (90-10). Se aislan 1,6 g de
producto purificado Rf = 0,45. Se purifica el producto por
una segunda cromatografía sobre 160 g de sílice. Finalmen-
te se obtiene 1,1 g de producto puro.

30 La sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-tia

1 -zolid)-2-metoxi-imino-acético, isómero sin, utilizado como
partida del ejemplo 1, está descrita en la patente belga
850.662. Se ha preparado como sigue:

5 Etapa A : γ -cloro- α -metoxi-imino-acetil-acetato de etilo:

Se mezclan 22,5 g de γ -cloro- α -oximino-acetil-
acetato de etilo en 100 cm³ de cloruro de metileno.

Se enfría en baño de hielo y se añade lentamente
con agitación una solución reciente de diazometano (de 21,6
10 g/l) sean 275 cm³. Se deja cinco minutos en contacto y se
destruye el exceso de diazometano con un poco de alúmina.
Se concentra, y luego se purifica por elución sobre sílice
con cloruro de metileno. Se obtienen 11,93 g del producto
deseado.

15

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

Se mezclan 1 g de γ -cloro- α -metoxi-imino-ace-
20 til-acetato de etilo, 3 cm³ de etanol absoluto y 0,42 g de
tiourea triturada. Se agita a temperatura ambiente duran-
te aproximadamente dos horas. Se diluye con 60 cm³ de éter,
cristaliza el clorhidrato obtenido, se agita, se filtra con
succión, se lava con éter, se seca y se obtienen 685 mg de
25 clorhidrato. Se disuelven en 4 cm³ de agua a 50°C, y se
añade acetato de potasio hasta pH.6, cristaliza la amina
liberada. Se enfría, se filtra con succión, se lava con
agua, se seca y se obtienen 270 mg del producto esperado.

30

P. de F. = 161°C.

1 El producto tiene la configuración sin.

RMN (CDCl_3 , 60 MHz) ppm : 4 (NOCH_3), 6,7 (protón del ciclo tiazólico).

5 Etapa C : 2-(2-tritilamino-4-tiazolil)-2-metoxi-imino-aceta-
to de etilo, isómero sin:

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

20 Etapa D : Sal de sodio del ácido 2-(2-tritilamino-4-tiazo-
lil)-2-metoxi-imino-acético, isómero sin

7,01 g de éster obtenido en la etapa C se disuelven en 35 cm^3 de dioxano. Se lleva a 110°C en baño de aceite y se añaden en 5 minutos, 9 cm^3 de sosa 2 N , se deja
25 minutos a reflujo con agitación. Cristaliza la sal de sodio. Se enfría, se filtra con succión, se lava con dioxano y luego con éter y se obtiene una primera tanda de $5,767 \text{ g}$ de sal. Se concentra la solución madre y se obtiene una
30 segunda tanda de $1,017 \text{ g}$, o sea en total $6,784 \text{ g}$ de sal de

1 sodio.

El ácido 7-amino-3-/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico ha sido preparado como sigue:

5 Etapa A : 3-metoxi-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol.

Se enfría una suspensión de 6,16 g de sulfhidrato de sodio triturado en 300 cm³ de etanol a 0°C y se añaden gota a gota 15 g de 3-metoxi-5-cloro-1,2,4-tiadiazol. Se
10 agita 3 horas a 0°C y luego se mantiene una noche en nevera. Se filtra, se lava con cloruro de metileno y se obtienen 13,6 g de una mezcla cristalizada. Se cromatografía sobre sílice con un eluyente constituido por cloroformo-metanol (95-5). Se obtienen 3 g del producto buscado (Rf =
15 0,35). Estos 3 g obtenidos se disuelven en 150 cm³ de cloruro de metileno en caliente. Se filtra y concentra hasta el principio de la cristalización. Se deja una noche en nevera. Se filtra con succión, se lava con cloruro de metileno, se seca y se obtienen en total 2,6 g del producto
20 esperado. P. de F. = 146°C.

Etapa B : Acido 7-amino-3-/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico

25 Se mezclan bajo nitrógeno 2,72 g de ácido 7-amino-cefalosporánico, 27 cm³ de agua destilada, 840 mg de bicarbonato de sodio, y 1,48 g de 3-metoxi-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol.

30 Se agita 5 horas a 60°C, se vuelven a añadir 0,74

1 g de 3-metoxi-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol, se agita 2 horas a 60°C, se acidifica a pH 4 con ácido acético, se filtra con succión, se lava con agua y luego con acetona, se seca y se obtienen 2,2 g del producto bruto.

5 El producto se purifica disolviéndolo en una solución de carbonato ácido de sodio, se trata con negro de humo y se filtra. El filtrado se acidifica con ácido acético, se filtra con succión, se lava con agua y con acetona, se seca y se obtienen 1,3 g del producto esperado.

10 Ejemplo 2 : Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetamido/3-/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

15 Se calientan a 55°C, 5,5 cm³ de ácido fórmico acuoso al 50%. Se añaden 1,1 g del producto obtenido en el ejemplo 1, se calienta durante 25 minutos a 55-60°C. Se filtra con succión el precipitado de trifenilcarbinol, o sea 390 mg.

20 El filtrado se lleva hasta sequedad, se empasta en etanol, se filtra con succión, se lava con etanol, se seca y se obtienen 470 mg. Este producto se empasta de nuevo con agua, y luego se filtra con succión y se seca. Se obtienen 330 mg del producto esperado.

25 Microanálisis : C₁₇H₁₇N₇O₆S₄
calculado C% 37,56 H% 3,15
encontrado 37,4 3,2

Espectro ultra-violeta (en etanol-ácido clorhídrico N/10)

inflexión = 240 nm $E_1^1 = 310$ $\Sigma = 17000$

30

04028

1 max : 270 nm $\epsilon_{270}^1 = 423$ $\epsilon = 23000$
 inflexión 280 nm $\epsilon_{280}^1 = 403$

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

10 Se añaden a 2,7 g de sal de sodio del ácido 2-
 -(2-tritilamino-4-tiazolil) 2-metoxiimino-acético, isómero
sin, 60 cm³ de cloruro de metileno y 6 cm³ de ácido clor-
 hídrico 2 N. Se decanta, lava con agua, seca y se lleva
 hasta sequedad.

15 Se disuelve el residuo aceitoso en 30 cm³ de clo-
 ruro de metileno y se añaden 690 mg de dicitclohexil-carbo-
 diimida. Se agita una hora a temperatura ambiente y luego
 se filtra con succión el precipitado de dicitclohexilurea
 formado, es decir 570 mg.

20 Se enfría a -10°C y se añade de una vez 1 g de
 ácido 7-amino-3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/
 /cef-3-em-4-carboxílico en 10 cm³ de cloruro de metileno
 y 1 cm³ de trietilamina. Se deja volver a la temperatura
 ambiente durante una hora y treinta minutos. Se lava con
 ácido clorhídrico normal y luego con agua, se seca, filtra,
 lleva hasta sequedad. Se recoge el residuo en 10 cm³ de
 dioxano y 1 cm³ de agua y se añade a esta solución 3 cm³
 25 de bicarbonato de sodio en solución saturada. Se deja 30
 minutos con agitación una parte de la sal de sodio del áci-
 do de partida precipitado. Se filtra con succión y se se-
 ca y se obtienen 580 mg. El filtrado se lleva a sequedad,
 30 se recoge con 20 cm³ de cloruro de metileno, se lava con

1 - agua, con ácido clorhídrico normal, se seca, se filtra y se lleva hasta sequedad. Se obtienen 1,95 g del producto esperado. Este producto se empasta en éter, se filtra con succión, se seca y se obtienen 1,7 g de producto purificado. El producto se cromatografía sobre 450 g de sílice con
5 ayuda de un eluyente constituido de acetona al 10% de agua. Se obtienen 1,2 g del producto deseado que se disuelve en 4 cm³ de acetato de etilo. El producto se precipita por adición de algunos centímetros cúbicos de éter. Finalmente se obtienen 940 mg de producto puro.

10 El ácido 7-amino-3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico utilizado como partida del ejemplo 3 ha sido preparado como sigue:

Se mezclan bajo nitrógeno 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico, 27 cm³ de agua destilada y 0,84 g de
15 carbonato ácido de sodio. Se obtiene una disolución parcial, se añaden 1,45 g de 3-metil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol. Se agita durante 4 horas y media a una temperatura de 60 - 70°C. Se acidifica con ácido acético hasta pH 4. Se filtra con succión, se lava con agua, con acetona y luego
20 con éter. Luego se seca y se obtienen 2,4 g del producto deseado.

25 Ejemplo 4 : Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoximino-acetamido/3-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin.

30 Se calientan a 55°C 4 cm³ de ácido fórmico acuosos al 50%. Se añaden los 940 mg del producto obtenido en el ejemplo 3. Se agita 20 minutos a 55°C, se filtra con

1 -succión el trifenil-carbinol, se lava con agua y se obtienen 340 mg. P. de F = 158°C.

El filtrado se lleva hasta sequedad - el producto precipitado se disgrega en 3 cm³ de etanol. Se filtra con succión, se lava con etanol y luego con éter, se seca y se obtienen 415 mg del producto deseado.

Espectro ultra-violeta en etanol-ácido clorhídrico N/10.

Inflexión = 234 nm E_{1}^{1} 325 = 17000

Máximo = 269-270 nm E_{1}^{1} =525 = 27500

10 Inflexión = 280 nm E_{1}^{1} =488

Ejemplo 5

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula:

15 Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoximino-acetamido/
/3/(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin 500 mg
Excipiente acuoso estéril c.s.p. 5 cm³

Ejemplo 6

Se ha realizado una preparación para inyección de fórmula :

25 Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoximino-acetamido/3-
-/(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)tiometil/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin 500 mg
Excipiente acuoso estéril c.s.p. 5 cm³

1 Ejemplo 7

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

5 Acido 7-/2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-acetamido/3-/
 (3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil/cef-3-em-4-carbo-
 xílico, isómero sin 250 mg
 Excipiente c.s.p. para una cápsula de gelatina
 terminada a 400 mg

10

15

20

25

30

04028

1

REIVINDICACIONES

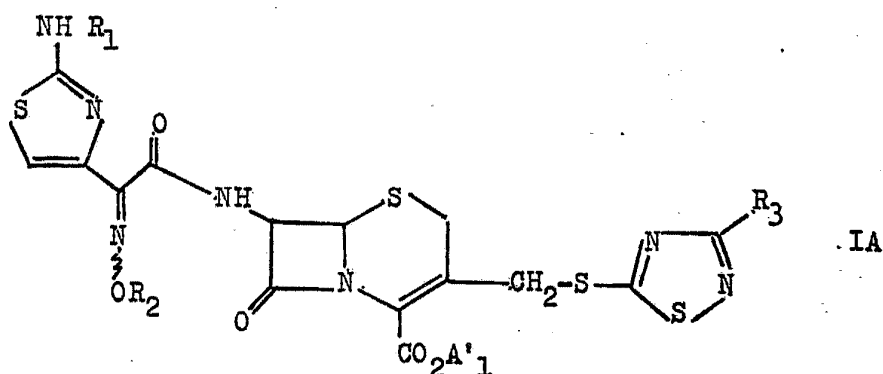
5

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-tiadiazolil-tiometil-7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula I_A:

15



20

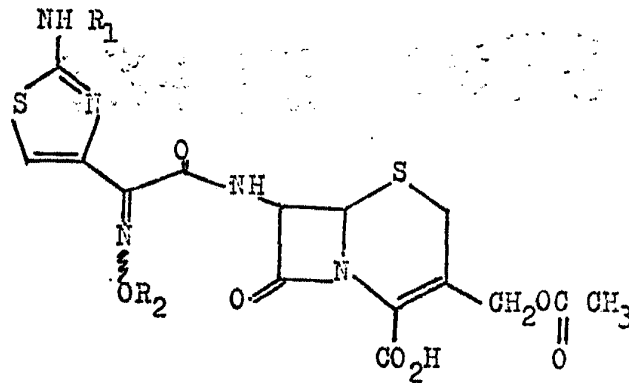
isómero sin, en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fácilmente eliminable por hidrólisis ácida o por hidrogenolisis, o un grupo cloroacetilo, R₂ representa un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₃ representa un radical alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y A'₁ representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada, caracterizado porque se hace reaccionar un producto de la fórmula IV:

30

mC

1

5

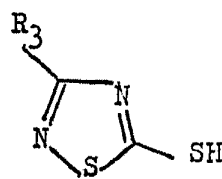


IV

10

isómero sin, en la que R_1 y R_2 tienen el significado indicado antes, con un producto de fórmula V:

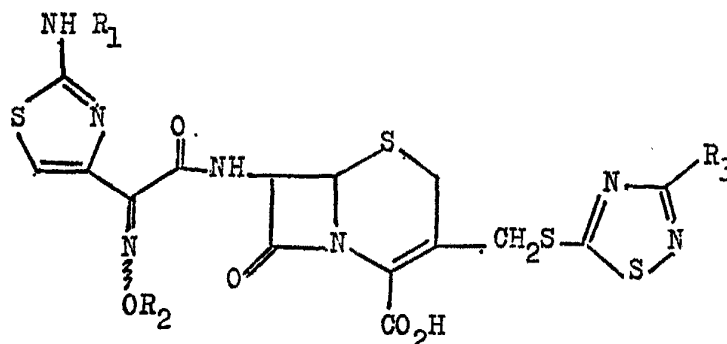
15



V

en la que R_3 tiene el significado indicado antes, para obtener los productos de fórmula I'A :

20



I'A

25

isómero sin, que se salifican, si llega el caso, para obtener los productos de fórmula I_A, en la que A'₁ representa un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio o una base orgánica aminada.

30

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-

11128

M/G

1 racterizado porque se pone en práctica el procedimiento a
partir de productos de fórmula IV en la que R_1 representa
un radical tritilo o un átomo de hidrógeno y R_2 representa
un radical metilo, y de fórmula V en la que R_3 representa
5 un radical metilo o metoxi.

3a.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS OXIMAS
DERIVADAS DEL ACIDO 3-TIADIAZOLIL-TIOMETIL-7-AMINO-TIAZOLIL
-ACETAMIDO-CEFALOSPORANICO".

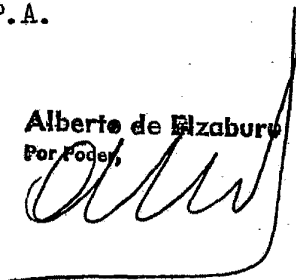
10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 28 MAY 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poderes



ME