

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria a. junta.

**PATENTE DE INVENCION**

10 ES 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

476110 (10) AI

NUMERO

FECHA DE PRESENTACION  
19.12.78

30 PRIORIDADES:  
31 NUMERO  
P 27 58 000.3

32 FECHA  
24.12.77

33 PAIS  
Rep. Fed. Ale.

47 FECHA DE PUBLICIDAD

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL  
C07D

52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

64 TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA ACILACION DE DERIVADOS DE 6-AMINOPENAM Y DE 7-AMINOCEFEM"

71 SOLICITANTE (ES)  
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)  
Dr. Jürgen Blumbach, Dr. Walter Dürckheimer, Dr. Jürgen Reden y Hubert Seliger

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.526)

BAD ORIGINAL

1 Una de las mayores dificultades en la preparación de cefalosporinas y penicilinas consiste en poder hallar las condiciones más moderadas y cuidadosas posible para la copulación del cuerpo de cefem o penam con un componente de ácido en el grupo 7- ó 6-amino. Por ejemplo pequeños aumentos de temperatura en la reacción o medios de reacción alcalinos o ácidos conducen a una rápida degradación de la  $\beta$ -lactama o producen profundas modificaciones en el componente de ácido que se ha de copular.

5

10 Asimismo, la necesaria activación antepuesta, del componente de ácido está unida frecuentemente con sollicitaciones no insignificantes para la molécula y con frecuencia se está obligado a desarrollar por este motivo elevados esfuerzos para hallar condiciones de reacción óptimas, cuidadosas: así, en la DT-OS 2 265 235 se indica un procedimiento especial, en el que se transforman ácidos 2-alcoximinocarilacéticos en los cloruros de ácidos, sin que tenga lugar la isomerización indeseada, que se desarrolla muy fácilmente en los ácidos, del compuesto sin-alcoximinico en el compuesto anti-alcoximinico.

20 También las etapas intermedias activas pueden plantear problemas debido a su inestabilidad.

25 Así en la DT-OS 2 540 374 se describe un procedimiento de preparación de cefazolina, en el que se transforma ácido tetrazolilacético en el cloruro de ácido, que, con

1 convenientemente, debido a su reducida estabilidad se hace reaccionar inmediatamente "in situ". En tal caso el control sobre el grado de activación resulta dificultado.

5 Tal como es sabido en general a partir de la química de los péptidos, pero especialmente a partir de las investigaciones para la preparación, por ejemplo, de la ampicilina (Doyle y otros J. Chem. Soc. 1962, 1440), de la cefaloglicina (Kurita y otros, J. Antibiot. 19, 243 (1966), Spencer y otros, J. Med. Chem. 9, 746 (1966)) o de la cefalexina (Ryan y otros, J. Med. Chem. 12, 310 (1969)), en  
10 la unión de la fenilglicina activada y protegida en N con la correspondiente  $\beta$ -lactama existe siempre el problema de una racemización en el átomo de carbono en  $\alpha$  (véase a este respecto Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, Nueva York, 1972, página 86).  
15

En los casos mencionados anteriormente, tal como también en muchos otros casos, para la activación deben buscarse etapas intermedias altamente reactivas, tales como anhídridos de ácidos o cloruros de ácidos. Por ello, en  
20 ciertas circunstancias, es necesario proteger antes de la activación grupos reactivos, eventualmente existentes, en la molécula del ácido para descartar una reacción intramolecular o intermolecular indeseada.

En la DT-OS 2 556 736 se describe la activación de una serie de ácidos 2-aminotiazolilacéticos y su subsi-  
25

1 guiente copulación con derivados de 7-aminocefem, siendo  
bloqueado el grupo 2-amino antes de la activación por me-  
dio de grupos protectores fácilmente separables mediante  
5 procedimientos en parte costosos y siendo puesto de nuevo  
en libertad sólo después de haberse efectuado la copula-  
ción. En este caso aparecen pérdidas considerables.

En la memoria de patente francesa 7 601 834 se des-  
cribe un procedimiento que une derivados de ácido 2-triti-  
laminotiazolilacético con ácido 7-aminocefalosporánico, y  
10 a continuación separa en medio ácido el grupo protector en  
forma de tritilcarbinol.

La introducción de tales grupos protectores, así  
como también su separación después de terminada la reacción  
de copulación, está unida generalmente con una pérdida no  
15 insignificante de sustancia (véase arriba), con solicita-  
ción adicional del componente de acilación, así como tam-  
bién del producto de acilación así como un tiempo y un con-  
sumo de trabajo no insignificantes.

En muchos casos es necesario además llevar al pro-  
20 ducto en el que se transforma el grupo protector al efec-  
tuar la separación, después del aislamiento, a una forma,  
en la que pueda servir nuevamente como reactivo de grupo  
protector y de este modo pueda incorporarse de nuevo en el  
proceso.

25 Sin embargo, con frecuencia la separación del gru-

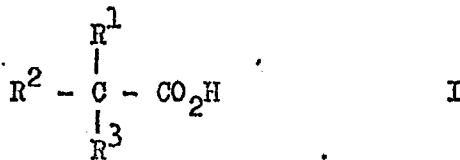
1 po protector está unida también con su pérdida irreversible.

5 En las manipulaciones para la introducción y separación de eventuales grupos protectores la pureza de la sustancia deseada experimenta generalmente un menoscabo tan grande que deben hacerse elevados esfuerzos de purificación.

10 Se ha hallado ahora que pueden evitarse las dificultades descritas, y pueden obtenerse cefalosporinas y penicilinas mediante acilación de derivados de 6-aminopenam y de 7-aminocefem con elevado rendimiento y pureza transformando el componente de acilación con un 1-hidroxibenzo-triazol, eventualmente sustituido, en un derivado activo, y a continuación haciendo reaccionar con un derivado de 6-aminopenam o 7-aminocefem.

15 Objeto de la invención es especialmente un procedimiento para la acilación de derivados de 6-aminopenam y de 7-aminocefem, que se caracteriza porque como componente de acilación se utiliza un ácido carboxílico de la fórmula

20 I



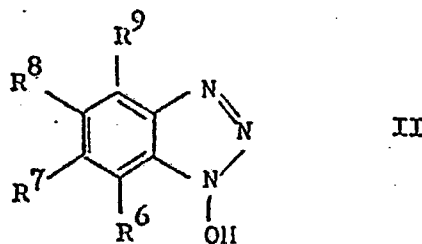
25 en la que  $R^1$  representa alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, un anillo carbocíclico, eventualmente sustituido,

050778

1 saturado, o una o varias veces insaturado, arilo o aralco-  
 hilo eventualmente sustituido, heteroarilo o heteroariltio  
 eventualmente sustituido,  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o  
 5 diferentes, representan hidrógeno, alcoholo con 1 hasta 4  
 átomos de carbono, hidróxi, aciloxi, eventualmente sustitui-  
 do, con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción acilo,  
 alcoxi, eventualmente sustituido, con 1 hasta 4 átomos de  
 carbono en la porción alcoholo, alcoholamino eventualmente  
 10 sustituido, acilamino eventualmente sustituido, alcocicar-  
 bonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alco-  
 hilo, sulfoxi o aminosulfonilo, o juntamente pueden ser  
 oxígeno o especialmente un grupo de la fórmula VIII



15 en la que X tiene preferentemente la configuración sin y  
 representa hidróxi, alcoxi eventualmente sustituido, satu-  
 rado o insaturado, ariloxi eventualmente sustituido, o aci-  
 loxi, eventualmente sustituido,  
 se hace reaccionar con un l-hidroxibenzotriazol de la fór-  
 20 mula general II



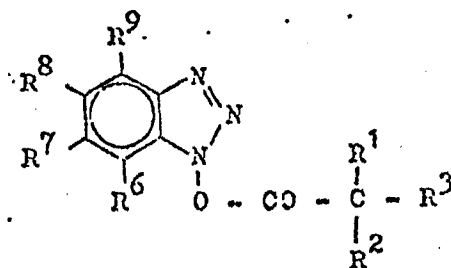
25

en la que  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$ , que pueden ser iguales o diferen

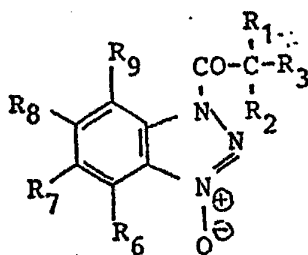
050778

1 tes, pueden representar hidrógeno, alcohol o eventualmente  
 2 sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi, even-  
 3 tualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, ha-  
 4 lógeno, ciano, nitro, aminocarboxi, alcoholaminocarboxi con  
 5 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcohol, amino-  
 6 sulfonilo, alcoholaminosulfonilo con 1 hasta 4 átomos de  
 7 carbono en la porción alcohol, dialcoholaminosulfonilo con  
 8 1 hasta 4 átomos de carbono por cada grupo alcohol,  
 9 en presencia de un agente sustractor de agua, especialmen-  
 10 te de una carbodiimida, para formar un derivado activado  
 11 de la fórmula XI a ó XI b

15



20

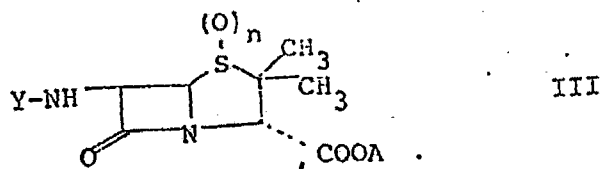


21 o de una mezcla de ellas, se aísla eventualmente éste, y a con-  
 22 tinuación se le hace reaccionar con un derivado de 6-amino-  
 23 penem de la fórmula III

25

050778

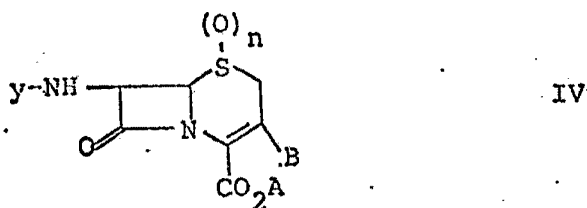
1



5

en la que n puede representar 0, 1 ó 2 y A puede poseer el significado de hidrógeno, de un catión o de un grupo éster e Y representa hidrógeno o un grupo trialcohilsililo, o con un derivado de 7-aminocefem de la fórmula IV

10



15

en la que n, A e Y poseen los significados precedentes y B representa cloro, bromo, hidroxilo, metoxi o un grupo de la fórmula IX



20

en la que B' puede poseer el significado de hidrógeno, hidroxilo, aciloxi eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, aciltio eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, aminocarboniloxi eventualmente sustituido, 1-piridinio o S-Het, representando Het un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituido, que puede estar eventualmente condensado también con un anillo carbocíclico o heterocíclico.

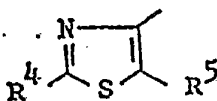
25

050778



1 ferentemente fenilo o meta-metilsulfonilamidofenilo, aral-  
 cohilo eventualmente sustituido, preferentemente bencilo,  
 heteroarilo de 5 hasta 6 miembros, eventualmente sustitui-  
 do, que puede contener como heteroátomos nitrógeno, azufre u  
 5 oxígeno, tal como por ejemplo 2-piridon-1-ilo, 4-piridon-1-  
 -ilo, 3,5-dicloro-4-piridon-1-ilo, 2-tienilo, 1-tetrazoli-  
 lo, pero preferentemente un 2-furilo o un tiazolilo de la  
 fórmula VII

10



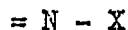
VII

en la que R<sup>4</sup> representa preferentemente amino, acilamino  
 eventualmente sustituido, tal como especialmente formamido,  
 acetamido, cloroacetamido, bromoacetamido, trifluoroaceta-  
 15 mido, fenoxiacetamido, (5-metil-1,3,4-tiazol-2-il)-tioaceta-  
 mido, (5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tioacetamido; alco-  
 hilamino o dialcoholamino eventualmente sustituido con 1  
 hasta 4 átomos de carbono por cada grupo alcoholo, tal como  
 preferentemente metilamino, dimetilamino, etilamino; alque-  
 20 nilamino eventualmente sustituido con 2 hasta 4 átomos de  
 carbono, tal como preferentemente alilamino; hidroxilo, alco-  
 xilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como preferentemen-  
 te metoxilo, etoxilo, propoxilo; aciloxilo, tal como preferentemen-  
 te formiloxilo, acetoxilo, propioniloxilo; halógeno, tal como  
 25 preferentemente cloro, bromo; alcoholtilo, tal como prefe-

050778

1 rentemente metiltío, etiltío, propiltío, butiltío;  
y R<sup>5</sup> representa preferentemente hidrógeno, halógeno, tal  
como preferentemente flúor, cloro, bromo; ciano; tiociano;  
hidroxi; alcóxicarbonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono  
5 en el radical alcoholo, tal como preferentemente metoxi-  
carbonilo, etóxicarbonilo; aciloxi, tal como preferentemen-  
te formiloxi, acetoxi, propioniloxi; aciltío, tal como pre-  
ferentemente acetiltío; alcoxi, tal como preferentemente  
metoxi, etoxi, propoxi; alcoholtío, tal como preferentemen-  
10 te metiltío, etiltío,  
o en la que R<sup>1</sup> puede representar un radical heteroariltío  
eventualmente sustituido, tal como preferentemente 2-metil-  
-1,3,4-tiadiazol-5-il-tío o 2-amino-1,3,4-diadiazol-5-il-  
-tío.  
15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, pueden poseer  
el significado de hidrógeno, de alcoholo con 1 hasta 4 áto-  
mos de carbono, preferentemente metilo; de hidroxi; de aci-  
loxi eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de car-  
bono en la porción acilo, tal como por ejemplo formiloxi,  
20 acetoxi, propioniloxi; de alcoxi eventualmente sustituido  
con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoholo,  
tal como por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi; de alcohola-  
mino eventualmente sustituido, tal como preferentemente  
ter-butilamino, ter-amilamino, bencilamino, para-metoxiben-  
25 cilamino, benzhidrilamino, tritilamino, feniletilamino; de

1 acilamino eventualmente sustituido, tal como por ejemplo  
 formamido, acetilamino, cloroacetilamino, bromoacetilamino,  
 benzoilamino, ter-butoxicarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxi-  
 carbonilamino, 4-hidróxi-1,5-naftiridin-3-carbonilamino,  
 5 3-hidroxi-piridazin-4-carbonil-amino, imidazolin-2-on-1-il-  
 -carbonilamino, (3-metil-sulfonil-imidazolidin-2-on-1-il)-  
 -carbonilamino, (4-etil-piperazin-2,3-dion-1-il)-carbonil-  
 amino; de alcoxicarbonilo con 1 hasta 4 átomos de carbono  
 en la porción alcoholo, tal como por ejemplo metoxicarbo-  
 10 nilo, etoxicarbonilo; de sulfoxi; de aminosulfonilo; o sig-  
 nifican juntamente oxígeno o preferentemente un grupo de la  
 fórmula



VIII

15 en la que X tiene preferentemente la configuración sin y  
 representa preferentemente hidróxi, alcoxi saturado o in-  
 saturado, eventualmente sustituido, tal como preferentemen-  
 te metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, benciloxi, para-cloro-  
 benciloxi, trifenilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, ter-buto-  
 20 xicarbonilmetoxi, metoxicarbonilmetoxi, etoxicarbonilmeto-  
 xi, cianometoxi, aliloxi, bromoaliloxi; ariloxi eventual-  
 mente sustituido, tal como preferentemente fenoxi; o acilo-  
 xi eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbo-  
 no, tal como preferentemente acetoxi, cloroacetoxi o bro-  
 25 moacetoxi.

05a0778

1 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> pueden ser iguales o diferentes y poseen  
los significados de hidrógeno; de alcoholo eventualmente  
sustituído con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemen-  
te metilo o etilo, que puede llevar como sustituyentes es-  
5 pecialmente halógeno, preferentemente flúor, cloro o cia-  
no; de alcoxi eventualmente sustituído con 1 hasta 4 áto-  
mos de carbono, preferentemente metoxi o etoxi, que especial-  
mente puede estar sustituído con halógeno, tal como flúor  
o cloro; de halógeno, tal como por ejemplo bromo, cloro o  
10 flúor; de ciano; de nitro; de aminocarboxi, de alcoholami-  
nocarboxi con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción al-  
coholo, tal como preferentemente metilaminocarboxi, etila-  
minocarboxi; de aminosulfonilo; de alcoholaminosulfonilo  
con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoholo, pre-  
15 ferentemente metilaminosulfonilo, de dialcoholaminosulfoni-  
lo con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoholo  
por cada grupo alcoholo, preferentemente dimetilaminosul-  
fonilo o dietilaminosulfonilo.

20 Son compuestos especialmente preferidos de la fór-  
mula VI: 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-4-metil-benzotria-  
zol, 1-hidroxi-5-metil-benzotriazol, 1-hidroxi-6-metil-ben-  
zotriazol, 1-hidroxi-5,6-dimetilbenzotriazol, 1-hidroxi-5-  
-metoxi-benzotriazol, 1-hidroxi--6-metoxi-benzotriazol, 1-  
-hidroxi-6-trifluorometil-benzotriazol, 5-cloro-1-hidroxi-  
-benzotriazol, 5,6-dicloro-1-hidroxi-benzotriazol, 6-bromo-

1 -1-hidróxi-benzotriazol, 4,5,6,7-tetracloro-1-hidróxi-benzotriazol, 6-cloro-1-hidróxi-5-metil-benzotriazol, 6-cloro-1-hidróxi-5-isopropil-benzotriazol, 4-cloro-6-nitro-1-hidróxi-7-metil-benzotriazol, 6-nitro-4-metil-1-hidróxi-benzotriazol, 6-nitro-1-hidróxi-benzotriazol, 1-hidróxi-6-metil-5-ciano-benzotriazol, (6)-amida de ácido 1-hidróxi-benzotriazol-carboxílico, 1-hidróxi-6-metilaminosulfonilbenzotriazol, 1-hidróxi-6-aminosulfonil-benzotriazol o 1-hidróxi-6-dietilaminosulfonil-benzotriazol.

10 A puede representar hidrógeno, un catión metálico, por ejemplo un catión de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, especialmente sodio, potasio o calcio; un catión de una base orgánica, tal como por ejemplo un ión de trialcohilamonio, preferentemente trimetilamonio, trietilamonio, tri-n-butyl-amonio; un grupo éster, preferentemente un grupo éster fácilmente eliminable, tal como especialmente metilo, bencilo, benzhidrilo, pivaloiloximetilo, 2,2,2-tricloroetilo, ter-butilo o trimetilsililo. B puede representar especialmente cloro, bromo, hidróxi, metoxi o un grupo

15 de la fórmula IX



25 en la que B' puede tener el significado de hidrógeno, hidróxi, de aciloxi eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como preferentemente acetoxi; de acil-

1 tío eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como preferentemente acetiltío; de aminocarbonilo  
xi eventualmente sustituido, preferentemente aminocarboni-  
loxi no sustituido; de 1-piridinio; o de -S-Het, en  
5 que Het puede ser un radical heterocíclico, de 5 miembros, eventualmente sustituido, que contiene nitrógeno, azufre y/u oxígeno, especialmente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo, que puede llevar además uno o varios sustituyentes, tal como por  
10 ejemplo alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi o etoxi, halógeno, preferentemente cloro, heteroarilo de 5 ó 6 miembros, especialmente furilo, tienilo o piridilo, amino o alcoholo eventualmente sustituido  
15 con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, pudiendo el sustituyente alcoholo estar adicionalmente sustituido, preferentemente con halógeno, tal como por ejemplo flúor, cloro, hidroxí, carboxi, sulfonilo, aminocarbonilo o aminosulfonilo. Como radicales especialmente preferidos  
20 se mencionarán para ello, por ejemplo:  
1-metiltetrazolilo, 1-feniltetrazolilo, 1-hidroxietil-tetrazolilo, 1-carboximetil-tetrazolilo, 1-amino-carbonilmetil-tetrazolilo, 1-sulfonilmetil-tetrazolilo, 1-aminosulfonil-metil-tetrazolilo, 5-amino-1,3,4-triazolilo, 5-metil-  
25 -1,3,4-triazolilo, 5-trifluorometil-1,3,4-triazolilo, 5-(2-

1 -tienil)-1,3,4-triazolilo, 5-(2-furil)-1,3,4-triazolilo,  
5-trifluoro-metil-1,3,4-triazolilo, 5-trifluorometil-1-me-  
til-1,3,4-triazolilo, 5-(2-tienil)-1-metil-1,3,4-triazoli-  
lo, 1-carboximetil-1,3,4-triazolilo, 1-carboximetil-5-metil-  
5 -1,3,4-triazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 5-amino-1,3,-  
4-tiadiazolilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazolilo, 4-metiltiazoli-  
lo, 4-carboxinetiltiazolilo, 5-aminotiazolilo, 3-metil-1,-  
2,4-tiadiazolilo, 4,5-dimetilhexazolilo o 4,5-dimetil-tia-  
zolilo.

10 En el radical  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{Het}$  expuesto precedentemente  
Het puede ser también un radical heterocíclico de 6 miem-  
bros, eventualmente sustituido, que contiene uno o varios  
átomos de nitrógeno, eventualmente junto con azufre u oxí-  
geno. Especialmente se mencionarán como ejemplos piridilo,  
15 pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, pudiendo llevar  
además estos radicales heterocíclicos de 6 miembros asimis-  
mo uno o varios sustituyentes, tales como por ejemplo alco-  
hilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferentemente me-  
tilo, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono, preferente-  
20 mente metilo o etilo, halógeno, tal como por ejemplo cloro  
o bromo, amino, hidroxilo, mercapto, carboxi o carboximetilo.  
Como radicales especialmente preferidos se mencionarán, por  
ejemplo, 4,6-diamino-pirimidin-2-ilo, 6-hidroxi-4-amino-pi-  
rimidin-2-ilo, 4,5-diamino-6-hidroxi-pirimidin-2-ilo, 5-car-  
25 boxi-metil-4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-ilo.

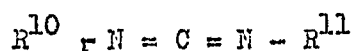
050778

1 Como anillo carbocíclico o heterocíclico, que puede estar condensado con el heterociclo, entran en consideración especialmente un anillo benzo, furo, tieno o pirido.

5 Como ejemplo preferido de ello se mencionará 5,6-benzo-1,1-dioxo-1,2,4-tiadiazin-3-ilo.

Y puede representar hidrógeno o un grupo trialco-hilsililo, especialmente trimetilsililo.

10 Como carbodiimida, que se utiliza como agente sustractor de agua para la reacción del componente de acilación con el hidroxibenzotriazol, pueden emplearse las carbodiimidadas adecuadas para tales reacciones, especialmente las de la fórmula general X.



15 en la que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden tener los significados siguientes.  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes y representan alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, tal como preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo; un aminoalcoholilo eventualmente sustituido con 1 hasta 4  
20 átomos de carbono por cada grupo alcoholilo, tal como preferentemente 3-dimetilamino-propilo, 3-trietilamino-propilo, 2-N-morfolino-etilo, 2-pirrolidino-etilo, así como sus meto-  
25 yoduros y meto-para-toluensulfonatos; un radical cicloalcoholilo eventualmente sustituido, tal como preferentemente ciclohexilo o un radical aromático eventualmente sustituido,

1 tal como preferentemente fenilo, para-clorofenilo, para-  
-tolilo, meta-clorofenilo o meta-tolilo.

Los materiales de partida para la reacción según  
la invención son conocidos por la bibliografía o pueden pre-  
5 pararse según procedimientos conocidos por la bibliografía.

La reacción del ácido carboxílico de la fórmula I  
con un 1-hidroxi-benzotriazol eventualmente sustituido de  
la fórmula II puede efectuarse en condiciones experimenta-  
les variables.

10 Así, por ejemplo, es posible reunir una mezcla del  
ácido carboxílico, disuelto o suspendido en un disolvente  
adecuado, y de un 1-hidroxi-benzotriazol II eventualmente  
sustituido, dentro de un gran margen de temperaturas, con  
una carbodiimida, disuelta en un disolvente adecuado o en  
15 sustancia.

El benzotriazol de la fórmula II puede utilizarse  
en cantidades aproximadamente equivalentes, pero preferen-  
temente en un exceso de por ejemplo aproximadamente 0,2  
hasta 1 moles o más.

20 El progreso de la reacción puede vigilarse de ma-  
nera en sí conocida, así por ejemplo mediante cromatogra-  
fía en capa delgada o en líquido de alta presión, por espec-  
troscopia de resonancia nuclear o de infrarrojos.

Los ácidos carboxílicos activados de la fórmula XI  
25 pueden aislarse, si se desea, con métodos conocidos general-

050778

1 mente en sí, tales como extracción, precipitación o cristalización fraccionada. En muchos casos se pueden hacer reaccionar adicionalmente, de forma directa en el sentido del procedimiento según la invención, también las soluciones  
5 de reacción resultantes durante su preparación, eventualmente después de retirar la urea, resultante como producto de reacción.

Los ácidos carboxílicos activados pueden presentarse en dos formas, el "éster activado" de la fórmula general XI a y la "amida activada" de la fórmula general XI b, que  
10 estén manifiestamente en equilibrio en la solución.

Generalmente, el "éster activado" de la fórmula general XI a se presenta en estado sólido. No obstante, dependiendo de la sustancia, pueden aislarse también por separado el "éster activado" y la "amida activada".  
15

El aislamiento del "éster activado" y de la "amida activada" a partir del medio de reacción y su separación pueden efectuarse según métodos conocidos en sí, que se basan por ejemplo en su diferente solubilidad, en su diferente polaridad o cristalinidad:  
20

Así, se puede separar por ejemplo el éster activado del ácido  $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acético respecto de la correspondiente amida, por medio de precipitación fraccionada a partir de solución en dietil-  
25

050778

1 formamida, mediante adición de agua. También puede manifes-  
tarse como oportuna una separación cromatográfica, tal como  
por ejemplo sobre gel de sílice.

5 Si una amina, tal como por ejemplos compuestos de  
la fórmula III ó IV, se hace reaccionar con el "éster acti-  
vado" de la fórmula XI a ó con la "amida activada" de la fórmu-  
la XI b, se obtienen en ambos casos idénticos productos.

10 No obstante, por lo general no es necesario ni el  
aislamiento del ácido carboxílico activado ni una separa-  
ción en el "éster activado" y en la "amida activada" para el  
procedimiento según la invención.

15 En el texto presente, por "ácido carboxílico acti-  
vado" se entiende por lo tanto el producto de reacción en  
el sentido del procedimiento según la invención entre un  
ácido carboxílico de la fórmula I y un l-hidroxi-benzotria-  
zol eventualmente sustituido, de la fórmula II, independien-  
temente de si se trata de una de las dos formas puras - "és-  
ter activado" XI a ó "amida activada" XI b - o de una mez-  
cla de las dos formas.

20 Como disolventes son adecuados los disolventes o  
mezclas de disolventes usuales en la química de penicilinas  
y de cefalosporinas, tales como por ejemplo dimetilformami-  
da, dimetilacetamida, dietiléter, di-iso-propiléter, tetra-  
hidrofurano, dioxano, tetracloruro de carbono, cloroformo,  
25 cloruro de metileno, acetonitrilo, acetato de etilo, aceto-

1 na o butanona.

Disolventes preferidos son dimetilformamida, tetra hidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo y acetato de etilo, así como mezclas de los mismos.

5 Solamente hay que procurar que el disolvente no entre en reacción con los reactivos, tal como ocurre por ejemplo con disolventes que contienen grupos hidroxilo, tales como por ejemplo  $H_2O$ .

10 No obstante, ya han sido realizadas con éxito también activaciones, en las que se utilizaban ácidos que contenían alcoholes inferiores, tales como metanol o etanol, unidos en forma de aductos y/o que contenían en la molécula un grupo hidroxil alcoholico.

15 En este caso solamente hay que procurar que no esté presentes ninguna base, que conduzca a una reacción indeseada, en el sentido del procedimiento según la invención, entre el ácido activado y el alcohol (véase a este respecto Itoh y otros, *Synthesis* 1975, 456).

20 La temperatura de reacción para la reacción del ácido carboxílico con el 1-hidroxibenzotriazol eventualmente sustituido, se encuentra ventajosamente entre  $-20$  y aproximadamente  $+60^{\circ}C$ , preferentemente entre  $-10$  y  $+40$ , especialmente entre  $0$  y  $25^{\circ}C$ .

25 La duración de la reacción está generalmente entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas, pre-

1 ferentemente en el margen de 1 hasta 4 horas.

5 Como carbodiimidias, que se utilizan preferentemente como agentes sustractores de agua, pueden emplearse especialmente bien los compuestos conocidos a partir de la química de los péptidos y los conocidos a partir de la química de penicilinas o de cefalosporinas, especialmente la N,N'-diciclohexilcarbodiimida y la N,N'-diisopropilcarbodiimida.

10 La urea resultante en la activación a partir de la carbodiimida puede ser separada, especialmente si se pretende aislar a continuación el ácido carboxílico activado.

15 No obstante se puede prescindir también sin inconveniente de la separación y la subsiguiente reacción con el derivado de 6-amino-penam o de 7-aminocefem puede realizarse en su presencia.

20 La reacción del ácido carboxílico activado con derivados de 6-aminopenam o de 7-aminocefem puede realizarse en condiciones experimentales variables. Así es posible, por ejemplo, añadir el ácido carboxílico activado tanto en sustancia, como también, después de su aislamiento, disuelto en un disolvente adecuado o suspendido en una solución del derivado de 6-aminopenam o de 7-aminocefem. Sin embargo, también es posible reunir tanto la solución del ácido carboxílico activado, liberada de la urea resultante a partir de la carbodiimida, como también la que contiene toda-

25

050778

1 vía esta urea, con una solución del derivado de 6-amino-pe-  
nam o de 7-aminocefem.

5 Como disolventes para la reacción de acilación son  
adecuados sobre todo los disolventes o mezclas de disolven-  
tes usuales en la química de penicilinas o de cefalospori-  
nas.

10 Así, la reacción puede realizarse por ejemplo en  
amidas, tales como preferentemente dimetilformamida o di-  
metilacetamida; en éteres, tales como preferentemente di-  
isopropiléter, dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano; en  
hidrocarburos clorados, tales como preferentemente tetra-  
cloruro de carbono, cloroformo y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; en nitrilos, ta-  
los como preferentemente acetonitrilo; en ésteres, tales  
como preferentemente éster etílico de ácido acético; o en  
15 cetonas, tales como preferentemente acetona y butanona.

No obstante pueden pasar a utilizarse también mez-  
clas de estos disolventes.

20 Disolventes especialmente preferidos son dimetil-  
formamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetonitrilo y acetato de etilo así como mezclas de los mismos.

Resultó sorprendente la comprobación de que no  
debe adoptarse ninguna medida especial para realizar la  
reacción en condiciones totalmente anhidras.

25

050778

1 El pequeño contenido de agua de los disolventes usuales en el comercio no repercute perjudicialmente sobre la reacción. Tampoco perjudica a la reacción la presencia de impurezas de otros disolventes que contienen grupos  
5 hidroxilo, tales como alcoholes de bajo peso molecular, por ejemplo metanol o etanol.

Para la buena realización de la reacción es conveniente utilizar los derivados de 6-aminopenam o de 7-aminocefem en solución. Como adecuada para la disolución en los  
10 disolventes o mezclas de disolventes mencionados anteriormente se ha manifestado una adición de bases orgánicas, especialmente de aminas terciarias, tales como por ejemplo trimetilamina, trietilamina, tri-n-butilamina, N,N'-dimetilnilina o N-metilmorfolina. Las bases se añaden generalmente  
15 en cantidades por lo menos estequiométricas. Un exceso de base de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 2,0, especialmente 0,2 hasta 0,8 moles, puede ser ventajoso para la reacción.

También pueden utilizarse en la reacción ésteres  
20 de los ácidos 6-aminopenámico o 7-aminocefénico. Preferentemente se emplean en este caso ésteres fácilmente separables, tales como por ejemplo el éster bencílico, el éster metílico, el éster pivaloiloximetílico, el éster benzhidrónico, el éster 2,2,2-tricloroetilico, el éster ter-butílico o un éster trialcohilsilílico, especialmente el éster  
25

050778

1 trimetilsilílico. La ventaja, sobre todo de los ésteres  
trialcohilsilílicos mencionados en último lugar, tales  
como por ejemplo el éster trimetilsilílico, consiste en su  
fácil separación, que se efectúa con frecuencia ya durante  
5 el tratamiento del producto de reacción.

Los ácidos carboxílicos activados se utilizan, en  
cantidades por lo menos estequiométricas, para conseguir  
elevados rendimientos. Un exceso de aproximadamente 5 has-  
ta 25 % puede manifestarse como conveniente. La duración  
10 de la reacción entre el ácido carboxílico activado y el de-  
rivado de 6-aminopenam o de 7-aminocefem está generalmente  
entre aproximadamente 1/2 hora y 25 horas, preferentemente  
entre 2 y 16 horas. La reacción puede realizarse en un am-  
plio margen de temperaturas, por ejemplo entre aproxima-  
15 damente -20 y +60°C, no debiéndose rebasar sin embargo con-  
venientemente una temperatura de 40°C. Preferentemente, la  
temperatura de reacción está entre 0° y +25°C.

El aislamiento de los compuestos de las fórmulas  
V ó VI a partir del medio de reacción puede efectuarse se-  
20 gún métodos conocidos en sí, que se rigen por la solubili-  
dad de los compuestos obtenidos.

Así, por ejemplo, los productos de reacción pue-  
den recogerse en agua, eventualmente después de separar  
por evaporación el disolvente orgánico, y después de ade-  
25 cuadas operaciones de purificación, tales como por ejemplo

1 filtración o centrifugado, pueden precipitarse mediante adición de ácidos. Para retirar el hidroxibenzotriazol formado durante la reacción, el producto se agita convenientemente en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo metanol, 5 etanol, propanol, butanol o acetona.

Eventualmente el hidroxibenzotriazol puede extraerse también con un pH comprendido entre aproximadamente 5,0 y 3,5, a partir de la solución acuosa del producto de reacción, en un disolvente orgánico no miscible con agua, por ejemplo acetato de etilo y metilisobutilcetona. Mediante separación del disolvente por evaporación se recupera el hidroxibenzotriazol utilizado en la reacción. 10

Mediante acidificación adicional subsiguiente se precipitan los productos de la fórmula V ó VI en forma de sus ácidos libres. 15

Estos pueden obtenerse mediante filtración, o pueden extraerse eventualmente en disolventes orgánicos no miscibles con agua, tales como por ejemplo acetato de etilo o metilisobutilcetona.

A partir de los extractos pueden obtenerse los productos resultantes de la fórmula V ó VI, por ejemplo, mediante separación del disolvente por evaporación y trituración con éter. 20

También puede ser oportuna una separación por cro-

25

050778

1 matografía preparativa.

5 Esteres resultantes en la reacción según la invención, cuyo grupo éster tenía una función protectora para el grupo carboxilo, tales como por ejemplo para-metoxibencilo, para-nitrobencilo o ter-butilo, pueden ser separados del l-hidroxibenzotriazol eventualmente sustituido, según métodos experimentales usuales, que dependen de su solubilidad, de su cristalinidad o de su extraibilidad. Si se desea, pueden transformarse, de manera conocida por la bibliografía, en los ácidos carboxílicos libres o en sus sales.

10 El procedimiento según la invención se distingue por tanto por el hecho de que conduce a derivados de ácidos carboxílicos extremadamente capaces de reaccionar en condiciones de reacción muy suaves, y por consiguiente resulta posible transformar en reactivos de acilación altamente reaccionables a ácidos carboxílicos tanto muy sensibles, como también difícilmente activables en virtud de efectos estéricos o electrónicos.

15 Así, se hace posible sorprendentemente con algunos derivados de ácidos carboxílicos activos, preparados según el procedimiento conforme a la invención, por ejemplo con el producto de reacción entre l-hidroxibenzotriazol y ácido  $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-metoximino-acético, la transferencia del componente acilo a derivados de 6-aminopenam o de 7-aminocéfem, que fracasa en el caso de emplearse

25

050778

1 el ácido carboxílico, activado con N-hidroxi-succinimida,  
usual en la química de cefalosporinas en calidad de N-aci-  
loxisuccinimida, por ejemplo con N- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-  
5 -  $\alpha$ -sin-metoximino-acetoxi/-succinimida incluso en caso de  
utilización de condiciones de reacción drásticas, tales co-  
mo tiempo de reacción prolongado y temperatura elevada.

Resultó además sorprendente la comprobación de que  
en la activación en el sentido del procedimiento según la  
invención con dichos ácidos carboxílicos sustituidos con  
10 amino no se necesita ningún grupo protector de amino, en  
el que el grupo amino posee un valor de  $pK_a$  menor que 6,0:  
por lo tanto los aspectos negativos, mencionados anterior-  
mente, del empleo de un grupo protector, tales como etapas  
de síntesis adicionales, sollicitación adicional de la mo-  
15 lécula, disminución de rendimiento, elevado consumo de tien-  
po, elevado gasto de purificación y reactivación del reac-  
tivo del grupo protector, desaparecen completamente en el  
caso del procedimiento según la invención.

Sorprendentemente tampoco son atacados grupos hidro-  
20 xilo por los ácidos carboxílicos activados con l-hidroxiben-  
zotriazoles eventualmente sustituidos, aun cuando estos úl-  
timos pueden ser comparados en su reactividad con anhídri-  
dos, según Mc Carthy y otros, J. Chem. Soc. Perkin II 1977,  
224.

25 Esto vale también para grupos hidroxilo alcohóli-

1       cos: Por lo tanto es también posible, sorprendentemente, ac-  
tivar con éxito en el sentido del procedimiento según la in-  
vención, los ácidos carboxílicos que contienen combinados  
en el cristal en forma de aductos los alcoholes o que es-  
5       tán impurificados con éstos de otra manera.

      En la Memoria de patente francesa 76 01 834 se des-  
cribe un procedimiento con el que se transforma ácido  $\alpha$ -[2-  
-tritolamino-tiazol-4-il]- $\alpha$ -sin-metoximino-acético en su  
anhídrido simétrico y, aprovechando teóricamente sólo como  
10       máximo la mitad del ácido carboxílico utilizado, se copula  
con ácido 7-amino-cefalosporánico.

      El procedimiento según la invención se distingue  
en comparación con ello, por una parte, por el hecho de que,  
tal como se ha expuesto anteriormente, no se necesita nin-  
15       gún grupo protector de amino para el ácido y, por la otra,  
se evita la forzosa pérdida de la mitad del ácido carboxí-  
lico.

      Los derivados activados XI a y/o XI b, obtenidos en  
la reacción de 1-hidroxibenzotriazoles de la fórmula II even-  
20       tualmente sustituidos, con un ácido carboxílico de la fórmu-  
la I, son muy valiosos para la síntesis de penicilinas y ce-  
falosporinas, porque, tal como se ha expuesto con detalle an-  
teriormente, se forman, entre otras cosas, como compuestos al-  
tamente reactivos en condiciones muy suaves, porque su prepa-  
ración manipulación y reacción son extremadamente sencillas,  
25       porque reaccionan en condiciones muy suaves con penicilinas

1 y cefalosporinas de la manera deseada, y porque hacen su-  
perfluo un grupo protector en el caso de grupos amino dé-  
bilmente básicos y en el caso de grupos hidroxilo.

5 Los siguientes ejemplos explican la invención, pe-  
ro sin limitarla a ellos.

Ejemplo 1:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-ace-  
tamido-7-cefalosporánico.

Variante A

10 1ª etapa:

60,3 g de ácido  $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)- -sin-  
-metoximino-acético se disuelven en 540 ml de dimetilfor-  
mamida y se mezclan con 40,5 g de hidroxibenzotriazol, di-  
sueltos en 240 ml de dimetilformamida.

15 Con agitación se añaden 61,89 g de dicitclohexil-  
carbodiimida. Después de 2 horas se separa por filtración  
de la dicitclohexilurea precipitada y el residuo de filtra-  
ción se lava con 20 ml de dimetilformamida. El filtrado  
se enfría a 10°C y se mezcla gota a gota con agitación con  
20 500 ml de H<sub>2</sub>O. El precipitado formado se filtra con succión,  
se lava con H<sub>2</sub>O y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en vacío:

Se obtienen de esta manera 77,1 g de una mezcla  
de 1- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetoxi-  
-benzotriazol y

25 1- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetil)-ben-

050778

1 zotriazol-3-óxido, con un punto de fusión de 145 hasta  
147°C.

2ª etapa

5 68,08 g de ácido 7-aminocefalosporánico se agitan  
en 600 ml de cloruro de metileno y se mezclan con 75,75 g  
de trietilamina. Se agita hasta obtener solución transpa-  
rente y se añaden en porciones 79,58 g de la mezcla obte-  
nida en la 1ª etapa, suspendidos en 600 ml de tetrahidro-  
furano. La solución se agita a lo largo de la noche, des-  
10 pués de lo cual está reaccionado el éster activo.

La solución de reacción se concentra por evapora-  
ción y el residuo se recoge en una mezcla de 350 ml de áci-  
do fórmico (al 100%) y 100 ml de H<sub>2</sub>O. Esta solución se in-  
corpora gota a gota lentamente con agitación en una solu-  
15 ción a base de 875 g de sulfato de amonio en 1750 ml de  
H<sub>2</sub>O.

Después de agitar durante 1 hora se separa por  
filtración el precipitado claro, granular, se lava con H<sub>2</sub>O,  
se seca, y se agita en 500 ml de etanol durante 1/2 hora a  
20 50°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separa  
por filtración y se lava todavía dos veces más cada vez  
con 50 ml de etanol. Después de secar sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> resultan  
78,5 g del compuesto del título.

Infrarrojos (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> (β-lactama)

25 RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>): δ = 2,05 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>)

1

 $\delta = 3,85$  ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) $\delta = 6,75$  ppm (s, 1H, tiazol-H)Variante B:

5

10

15

20

1,0 g de ácido  $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-metoximino-acético se suspenden en 25 ml de tetrahydrofurano, se mezclan con 0,676 g de hidroxibenzotriazol y a continuación con 1,03 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita durante 2 horas, se filtra con succión de la dicitclohexilurea resultante, y esta solución se mezcla gota a gota a temperatura ambiente con una solución de 1,36 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,5 g de trietilamina en 25 ml de cloruro de metileno; Se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se separa por filtración del material no disuelto y se concentra por evaporación. El residuo se recoge en 25 ml de agua, y a pH de 4,5 se extrae por agitación tres veces cada vez con 10 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 2,5 a 0°C con ácido clorhídrico 2 n. Se filtra, se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en vacío y se obtienen 1,07 g de ácido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

En el espectro de RMN (registrado en dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) este producto es idéntico al compuesto preparado según el ejemplo 1.

Variante C

25

Etapa 1

050778

1 1- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetoxi-7-ben-  
zotriazol

y

5 3- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetil-7-ben-  
zotriazol-1-óxido.

8,6 g de ácido  $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tia-  
zol-4-il)-acético, disueltos en 80 ml de dimetilformamida  
se mezclaron a 0° con 5,8 g de 1-hidroxibenzotriazol, disuel-  
tos en 40 ml de dimetilformamida, y a continuación con 8,9  
10 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida sólida. Después de agi-  
tar durante 5 horas en un baño de hielo, se filtró con suc-  
ción la díciclohexilurea formada.

A las aguas madres se añadieron gota a gota a 0°C  
ml de H<sub>2</sub>O. Después de 10 minutos se aislaron 7,14 g de 1-  
15 - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetoxi-7-benzo  
triazol.

Punto de fusión: 153 hasta 155° (con descomposición)

R<sub>F</sub>: 0,58 (cloroformo/acetona = 2/3)

Infrarrojos (KBr): 1805 cm<sup>-1</sup> (éster)

20 RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 4,07 ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  = 7,23 ppm (s, 1H, tiazol-H)  
 $\delta$  = 7,0 - 8,5 ppm (m, 7H, NH<sub>2</sub>,  
benzo-H, tiazol-H).

A partir de las aguas madres se cristalizaron des-  
pués de 40 minutos a 0°C 3,98 g de 3- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-

25

050778

1 -amino-tiazol-4-il)-acetil]-benzotriazol-1-óxido x 1 1/2 de H<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 151 hasta 153° (con descomposición)

Punto de fusión mixto de ambos productos: 148 hasta 149  
5 (con descomposición)

R<sub>F</sub> : 0,52 (cloroformo/acetona = 2/3)

Infrarrojos (KBr) : 1725 cm<sup>-1</sup> (amida)

RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>): δ = 3,87 ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

δ = 7,15 ppm (s, 1H, tiazol-H)

10 δ = 7,22 ppm (s, 2H, NH<sub>2</sub>)

δ = 7,5 - 8,55 ppm (m, 4H, benzo-  
-H)

δ = 3,25 ppm (s, 3H, H<sub>2</sub>O)

Etapa 2ª:

15 A una solución agitada a temperatura ambiente de 1,365 g de ácido 7-amino-cefalosporánico y 1,515 g de trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno, se añaden 1,593 g de 1- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetoxi]-benzotriazol, suspendidos en 20 ml de tetrahidrofurano.

20 Después de un breve tiempo se forma una solución transparente que se agita a temperatura ambiente a lo largo de la noche. La solución de reacción se concentra por evaporación después de filtración y el residuo se recoge en una mezcla de 7 ml de ácido fórmico (al 100%) y 2 ml de H<sub>2</sub>O.

25 La solución se añade lentamente gota a gota a una

050778

1 solución de 17,5 g de  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  en 35 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se separa  
por filtración del precipitado y se agitan en 30 ml de eta  
5 nol durante 1/2 hora a  $55^\circ\text{C}$  y durante 1 hora a temperatura  
ambiente. Se separa por filtración y se agita en 30 ml de  
etanol durante 1/2 hora a  $55^\circ$  y durante 1 hora a tempera-  
tura ambiente. Se separa por filtración y se seca sobre  
 $\text{P}_2\text{O}_5$  en vacío. Se obtiene de esta manera ácido 7- $\beta$ - $\alpha$ -  
-sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido7-cefa-  
10 losporánico, idéntico según cromatografía en capa delgada  
y espectroscopia de infrarrojos y de RMN al producto ob-  
tenido en la variante A.

Etapa 2 b:

Si se emplean en la variante C, etapa 2 a, 1,593  
g de 3- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetil7-  
15 benzotriazol-1-óxido, se obtiene igualmente ácido 7- $\beta$ - $\alpha$ -  
-sin<sup>2</sup>metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido7-cefa-  
losporánico, idéntico según cromatografía en capa delgada y  
espectroscopia de infrarrojos y de RMN al producto obteni-  
do en la variante C, etapa 2 a.

20 Ejemplo 2:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-etoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-ace-  
tamido7-cefalosporánico.

Conforme al ejemplo 1B, empleando 1,07 g de ácido-  
- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-etoximino-acético. Se aís-  
25 lan 0,98 g del compuesto del título.

1 Punto de fusión: 125 hasta 135° (con descomposición)  
 Infrarrojos (KBr): 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)  
 1720  $\text{cm}^{-1}$  (acetato)

5 RMN (dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 2,0$  ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )  
 $\delta = 1,27$  ppm (t, 3H,  $\text{CCH}_3$ )  
 $\delta = 4,13$  ppm (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ -)  
 $\delta = 6,8$  ppm (s, 1H, tiazol-H)

Ejemplo 3:

10 Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-propoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-  
-acetamido-7-cefalosporánico

Conforme al ejemplo 1B, empleando 1,15 g de ácido  $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-propoximino-acético. Se aíslan 0,8 g del compuesto del título.

15 Punto de fusión = 120 hasta 130° (con descomposición)  
 Infrarrojos (KBr): 1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)  
 1720  $\text{cm}^{-1}$  (acetato)

20 RMN (dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$ ):  $\delta = 1,23$  ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ )  
 $\delta = 2,05$  ppm (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ )  
 $\delta = 4,00$  ppm (t, 2H,  $\text{O-CH}_2$ )  
 $\delta = 6,70$  ppm (s, 1H, tiazol-H)

Ejemplo 4:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-isopropoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-  
-acetamido-7-cefalosporánico.

25 Conforme al ejemplo 1B, empleando 1,15 g de ácido

1  $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-isopropoximino-acético. Se  
aislan 1,03 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 180 hasta 190° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

5 1725  $\text{cm}^{-1}$  (acetato)

RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,2 ppm (d, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )

$\delta$  = 2,0 ppm (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ )

$\delta$  = 6,75 ppm (s, 1H, tiazol-H)

Ejemplo 5:

10 Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-n-butoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

Conforme al ejemplo 1B, empleando 1,22 g de ácido  
do  $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-n-butoximino-acético. Se  
aislan 0,82 g del compuesto del título.

15 Punto de fusión: 250 ° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1770  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

1715  $\text{cm}^{-1}$  (acetato)

RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta$  = 0,7 - 1,8 ppm (m, 7H,  $\text{CH}_2$ -

-  $\text{CH}_2$ -  $\text{CH}_3$ )

$\delta$  = 2,05 ppm (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ )

$\delta$  = 6,75 ppm (s, 1H, tiazol-H)

Ejemplo 6:

25 Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-3-cefam-

1     -4-carboxílico

3,34 g de la mezcla obtenida en el ejemplo 1A, etapa 1, se añaden a una solución de 3,55 g de ácido 7-amino-  
 5     -3-(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carbo-  
 xílico y 4,0 ml de trietilamina en 40 ml de cloruro de me-  
 tileno seco. Después de adición de 30 ml de tetrahidrofu-  
 rano se agita a lo largo de la noche a temperatura ambiente.  
 Se concentra por evaporación, se recoge en 60 ml de H<sub>2</sub>O, se  
 separa por filtración del material no disuelto, se cubre con  
 10    acetato de etilo y enfriando con hielo se acidifica a pH  
 4,5 con HCl 1 n. Se separan las fases, se extrae nuevamen-  
 te con acetato de etilo a pH 4,5 y se acidifica a pH 2,5 la  
 fase acuosa en un baño de hielo.

15    Después de filtrar con succión y secar sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>  
 se obtienen 3,1 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 190 hasta 200° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1760 cm<sup>-1</sup> (β-lactama)

RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>): δ = 3,8 ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

δ = 5,7 ppm (q, 1H, 7-OH)

20    δ = 6,73 ppm (s, 1H, tiazol-H)

δ = 7,4 ppm (señal ancha, 2H,

NH )  
 2

Ejemplo 7:

Acido 7-β-γ-sin-metoximino-α-(2-alilamino-tiazol-4-il)-  
 25    -acetamido/-cefalosporánico.

050778

1                    1,69 g (7 milimoles) de ácido  $\alpha$ -sin-metoximinio-  
- $\alpha$ -(2-alilamino-tiazol-4-il)-acético se disuelven en 50 ml  
de tetrahidrofurano anhidro y se mezclan con 0,95 g (7 mili-  
5                    moles) de hidroxibenzotriazol. Se calienta a 45°C, se aña-  
den 1,45 g (7 milimoles) de dicitclohexilcarbohidrimida y se  
agita durante 5 horas a esta temperatura. Después de enfriar  
se filtra con succión la dicitclohexilurea precipitada. La  
solución del éster activado, obtenida de esta manera, se  
añade gota a gota a temperatura ambiente a una solución,  
10                    de 1,91 g (7 milimoles) de ácido 7-aminocefalosporánico y  
3,36 ml de trietilamina en 30 ml de cloruro de metileno an-  
hidro. Se agita a lo largo de la noche a temperatura ambien-  
te, se filtra con succión del material no disuelto y se  
concentra a sequedad por evaporación. El residuo se di-  
15                    suelve en agua y la solución se lava varias veces a pH 5  
con acetato de etilo. A continuación se ajusta a pH 2,9 con  
ácido clorhídrico 1 n. De este modo precipita el producto,  
que se filtra con succión, se lava bien con agua y se seca  
sobre hidróxido de potasio. Se obtienen 1,78 g de ácido 7-  
20                    - $\beta$ -[ $\alpha$ -sin-metoximinio- $\alpha$ -(2-alilamino-tiazol-4-il)-aceta-  
nido]-cefalosporánico.

Punto de fusión: 165 hasta 170° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

1730  $\text{cm}^{-1}$  (OCOCH<sub>3</sub>)

25                    RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,05 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>)

050778

1

 $\delta = 3,88$  ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) $\delta = 6,8$  ppm (s, 1H, tiazol-H)Ejemplo 8:

5

Acido  $\gamma$ - $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-cloroacetamido-tiazol-4-il)-acetamido $\gamma$ -cefalosporánico.

Conforme al ejemplo 7, empleando 1,94 g de ácido  $\alpha$ -(2-cloroacetilamino-tiazol-4-il)-sin-metoximino-acético. Se obtienen 2,4 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 200° (con descomposición)

10

Infrarrojos (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)

1725 cm<sup>-1</sup> (acetato)

RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,05$  ppm (s, 3H, COCH<sub>3</sub>)

$\delta = 3,9$  ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

$\delta = 4,4$  ppm (s, 2H, COCH<sub>2</sub> Cl)

15

$\delta = 7,45$  ppm (s, 1H, tiazol-H)

Ejemplo 9:

20

Acido  $\gamma$ - $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino-(2-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercanto-acetamido)-tiazol-4-il)-acetamido $\gamma$ -cefalosporánico.

Conforme al ejemplo 7 empleando 2,6 g de ácido  $\alpha$ -sin-metoximino- $\gamma$ -(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercantoacetamido)-tiazol-4-il-acético. Se obtienen 2,3 g del compuesto del título. Punto de fusión: 250° (descomposición):

25

Infrarrojos (KBr): 1770 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)

050778

- 1 RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 2,05$  ppm (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ )  
 $\delta = 3,95$  ppm (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )  
 $\delta = 7,4$  ppm (s, 1H, tiazol-H)  
 $\delta = 7,2$  ppm (señal ancha, 2H,  $\text{NH}_2$ )
- 5

Ejemplo 10:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercantoacetamido)-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico

- 10 Conforme al ejemplo 7, empleando 2,6 g de ácido  $\alpha$ -sin-metoximino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercantoacetamido)-tiazol-4-il-acético. Se obtienen 2,1 g del compuesto del título.

Punto de fusión: 190 hasta 200° (con descomposición).

- 15 Infrarrojos (KBr):  $1775 \text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 2,05$  ppm (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ )  
 $\delta = 2,7$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )  
 $\delta = 3,95$  ppm (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )  
 $\delta = 7,3$  ppm (s, 1H, tiazol-H)

- 20 Ejemplo 11:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromo-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

750 mg de ácido  $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-bromo-tiazol-4-il)-acético, que contienen 1/2 mol de etanol, se disuelven en 7 ml de dimetilformamida, se mezclan

1 con 30 ml de tetracloruro de carbono y se concentran por  
 evaporación hasta dejar 7 ml. Con agitación a temperatura  
 ambiente se mezcla con 0,373 g de hidroxibenzotriazol en  
 5 ml de dimetilformamida y a continuación con 0,5 g de dicit-  
 clohexilcarbodiimida.

5 Después de agitar durante 2 horas a temperatura  
 ambiente la mezcla es mezclada con una solución de 680 mg  
 de ácido 7-aminccefalosporánico y 750 mg de trietilamina en  
 25 ml de cloruro de metileno y se agita durante 16 horas  
 10 más.

Se separa por filtración de la dicitclohexilurea, el  
 cloruro de metileno se separa por evaporación en vacío, y  
 la solución remanente se diluye con agua hasta llegar a  
 70 ml. Con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  se ajusta a pH 7,5,  
 15 se extrae 3 veces con 20 ml de acetato de etilo, se filtra  
 de nuevo y a  $0^\circ\text{C}$  se ajusta a pH 2,0 con HCl 2 n. Después  
 de agitar durante una hora en un baño de hielo pueden sepa-  
 rarse por filtración 750 mg de ácido 7- $\alpha$ -sin-metoximino-  
 - $\alpha$ -(2-amino-5-bromo-tiazol-4-il)-acetamido- $\gamma$ -cefalosporá-  
 nico.  
 20

Punto de fusión = 140 hasta 150° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr):  $1770\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

$1720\text{ cm}^{-1}$  (acetato)

RMN:  $\delta = 2,0\text{ ppm}$  (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )

$\delta = 3,9\text{ ppm}$  [ $232\text{ Hz}$ ] (s, 3H, =N -  $\text{OCH}_3$ )

25  
 050778

1  $\delta = 9,5$  ppm (d, 1H, -NH- CO - )

Ejemplo 12:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acetanido-7-cefalosporánico

5 1,42 g de ácido  $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-  
- $\alpha$ -sin-metoximino-acético que contienen 1 mol de metanol,  
se disolvieron en 20 ml de tetrahidrofurano, se mezclaron  
con 30 ml de tetracloruro de carbono y se concentraron a  
sequedad por evaporación. El residuo se disuelve en 20 ml  
10 de tetrahidrofurano y después de adición de 670 mg de hidro-  
xibenzotriazol se calienta a 50°C. Con agitación se añaden  
1,03 g de dicitclohexilcarbodiimida, tras de lo cual, des-  
pués de aproximadamente 1 minuto, empieza la precipitación  
de dicitclohexilurea.

15 Después de agitar durante 4 horas se filtra con  
succión la urea resultante, y se añaden gota a gota las  
aguas madres a 1,36 g de ácido 7-aminocefalosporánico y  
2,0 ml de trietilamina, disueltos en 20 ml de cloruro de me-  
tileno. Se deja a lo largo de la noche a temperatura ambien-  
20 te, se concentra a sequedad por evaporación, se recoge en  
30 ml de H<sub>2</sub>O, se cubre con acetato de etilo y se acidifica  
a pH 4,5 con HCl 2 n enfriando con hielo. Se separan las  
fases, se extrae nuevamente con acetato de etilo y se aci-  
difica a pH 2,2 la fase acuosa en un baño de hielo. Después  
25 de filtrar con succión y secar sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> se obtienen 0,98 g

050778

1 de ácido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

Punto de fusión = 135 hasta 145<sup>o</sup> (descomposición)

Infrarrojos (KBr) : 1770 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)

5 1720 cm<sup>-1</sup> (bandas de acetato)

RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,0 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 3,85 ppm [231 Hz] (s, 3H,  
= HOCH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 9,5 ppm (d, 1H, H<sub>2</sub>CO)

10

Ejemplo 13:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico

15

1,42 g de ácido  $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-metoximino-acético, que contienen 1 mol de metanol, se disuelven en 20 ml de tetrahidrofurano, y después de adición de 670 mg de hidroxibenzotriazol con agitación se mezclan con 1,03 g de dicitclohexilcarbodiimida. Después de aproximadamente 3 minutos empieza la precipitación de dicitclohexilurea.

20

La reacción y el tratamiento ulteriores se efectúan tal como está descrito en el ejemplo 12. Se obtienen de esta manera 1,2 g del compuesto del título, idéntico según sus constantes físicas, según cromatografía en capa delgada, y según espectroscopia de RMN y de infrarrojos al producto obtenido según el ejemplo 12.

25

050778

1 Ejemplo 14Ácido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-tiocianato-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico

5 645 mg de ácido  $\alpha$ -(2-amino-5-tiocianato-tiazol-4-il)- $\alpha$ -sin-metoximino-acético se suspenden en una mezcla de 2 ml de dimetilformamida y 15 ml de cloruro de metileno. Se mezcla con 350 mg de hidroxibenzotriazol, se calienta a reflujo, y se añaden luego 500 mg de dicitclohexilcarbodiimida. Se agita a temperatura ambiente durante 1 1/2 horas, se separa la urea mediante filtración y se añade gota a gota una solución de 680 mg de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,0 g de trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno.

10

Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, se mezcla con 20 ml de H<sub>2</sub>O, se separan las fases y se extrae la capa orgánica nuevamente con 10 ml de H<sub>2</sub>O. Las fases acuosas reunidas se ajustan a pH 5, se extrae por agitación tres veces con acetato de etilo y a continuación se acidifica con HCl 2 n a pH 2,3. Se extrae 3 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se cubren por debajo con 20 ml de H<sub>2</sub>O y se ajusta un valor de pH de 7 con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>.

15

20

La fase acuosa se separa y se seca por congelación. Se obtienen de esta manera 700 mg de ácido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-tiocianato-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

25

1 Punto de fusión = 210°  
 Infrarrojos (KBr): 1760  $\text{cm}^{-1}$  (bandas de  $\beta$ -lactama)  
 RMI (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 2,0$  ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ );  
 5  $\delta = 3,9$  ppm [ $\overline{236}$  Hz] (s, 3H,  
 =  $\text{HOCH}_2$ );  
 $\delta = 9,5$  ppm (d, 1H,  $-\text{NHCO}-$ )

Ejemplo 15:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-hidroxi-tiazol-4-il)-  
 -acetamido/cefalosporánico.

10 1,01 g (5 milimoles) de ácido  $\alpha$ -sin-metoximino-  
 $\alpha$ -(2-hidroxi-tiazol-4-il)-acético se disuelven en 30 ml  
 de tetrahidrofurano. A esta solución se añaden 0,675 g (5  
 milimoles) de hidroxibenzotriazol, se calienta a aproxi-  
 15 madamente 40°C y se mezclan con 1,03 g (5 milimoles) de di-  
 ciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 4 horas, se fil-  
 tra con succión la urea resultante y se añade gota a gota  
 la solución transparente, de color amarillo, a 1,36 g (5  
 milimoles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 2,4 ml de tri-  
 20 tilamina disueltos en 25 ml de cloruro de metileno. Se agi-  
 ta durante 13 horas a temperatura ambiente, se filtra del  
 material no disuelto y se concentra por evaporación. El re-  
 siduo se recoge en agua y se lava a pH 5 con acetato de  
 etilo. Con ácido clorhídrico 1 n se ajusta el valor de pH  
 3 y el producto se extrae con acetato de etilo. Después de

25

050778

1 separar el disolvente por evaporación se obtienen 1,22 g  
 de producto bruto, que contiene todavía hidroxibenzotriazol. Para la purificación se disuelve en 30 ml de acetona,  
 se separa por filtración del material no disuelto y se concentra por evaporación hasta dejar la mitad de volumen. Se  
 5 deja durante algunas horas a la temperatura de un baño de hielo y se filtra con succión a continuación el producto cristalizado. Se obtienen 0,6 g de ácido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-etoximinino- $\alpha$ -(2-hidroxi-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

10

Punto de fusión = 158 hasta 160° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

1725  $\text{cm}^{-1}$  (OCOCH<sub>3</sub>)

RMI (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,05 ppm (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>)

15

$\delta$  = 3,9 ppm (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 6,53 ppm (s, 1H, tiazol-H)

Ejemplo 16:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-etoximinino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico

20

Etapa 1:

27,1 g de ácido  $\alpha$ -sin-etoximinino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acético se disolvieron en 145 ml de dimetilformamida y se mezclaron a temperatura ambiente sucesivamente con 12,1 g de hidroxibenzotriazol y 18,8 g de díciclohexilcarbodiimida.

25

050778

1 Después de 2 horas se separó dicha urca por fil-  
tración. El filtrado se mezcló enfriando hielo y con agi-  
tación con una cantidad tal de H<sub>2</sub>O que ya no resultó nada  
de precipitado. Se filtró con succión y se secó. Se obtu-  
5 vieron de esta manera 19,8 g de 1- $\alpha$ -sin-etoximino- $\alpha$ -(2-  
-amino-tiazol-4-il)-acetoxi-7-benzotriazol.

Punto de fusión: 118 hasta 120° (con descomposición).

Etapas 2:

10 2,72 g de ácido 7-aminocefalosporánico se lleva-  
ron a disolución en 40 ml de cloruro de metileno con 3,5  
ml de trietilamina, y se mezclaron con 3 g del éster obte-  
nido en la etapa 1. Después de 10 minutos se había formado  
una solución transparente. Se agitó posteriormente duran-  
te 5 1/2 horas. Después de añadir gota a gota 25 ml de HCl  
15 l n se filtró con succión y el precipitado se trituró en al-  
cohol. Después de filtrar con succión y secar pudieron reu-  
nirse 1,9 g del compuesto del título, que es idéntico se-  
gún cromatografía en capa delgada, en espectrografía de  
infrarrojos y de RMN al producto obtenido en el ejemplo 2.

20 Ejemplo 17:

Acido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-  
-acetamido-7-desacetoxicefalosporánico

25 268 mg de ácido  $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-  
-cloro-tiazol-4-il)-acético, que contienen 1 mol de metanol,  
se disolvieron 10 ml de tetrahidrofurano, y se mezclaron con

1 135 mg de 1-hidroxibenzotriazol así como con 216 mg de di-  
 ciclohexilurea. Después de 1 hora se separó por filtración  
 de la urea. Las aguas madres se mezclaron con una solución  
 de 214 mg de ácido 7-amino- $\delta$ -acetoxicefalosporínico y  
 5 303 mg de trietilamina en 10 ml de acetona/2 ml de H<sub>2</sub>O y  
 se agitó a lo largo de la noche a temperatura ambiente. La  
 solución de reacción se mezcló con 30 ml de acetato de etil-  
 o y con agitación se acidificó a pH 2,0. El residuo rema-  
 nente al concentrar la fase en acetato de etilo se disol-  
 10 vió en 2,5 ml de ácido fórmico al 80%, y con agitación vi-  
 gorosa se añadió gota a gota a una solución de 5,25 g de  
 sulfato de amonio en 11,25 ml de H<sub>2</sub>O: Pudieron aislarse  
 de esta manera 120 mg del compuesto del título como forma-  
 to.

15 Punto de fusión: > 200° (con descomposición)  
 Infrarrojos (KBr) : 1760 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)  
 RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,98 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  = 3,83 ppm [230 Hz] s, 3H,  
 OCH<sub>3</sub>, sin  
 20  $\delta$  = 9,43 ppm (d, 1H, NHCO)

Ejemplo 18:

Acido 7- $\alpha$ -sin-etoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-  
-acetamido-7-cefalosporínico

Conforme al ejemplo 12, empleando 1,25 g de ácido  
 25  $\alpha$ -sin-etoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acético.

- 1 Se obtienen 1,45 g del compuesto del título.  
 Punto de fusión: 140 hasta 150° (con descomposición)  
 Infrarrojos (KBr): 1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)  
 1725  $\text{cm}^{-1}$  (O-acetato)
- 5 RHM (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,25 ppm (t, 3H,  $\text{OCH}_2$   $\text{CH}_3$ )  
 $\delta$  = 2,0 ppm (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ )  
 $\delta$  = 4,1 ppm [ $\overline{251 \text{ Hz}}$ ] (q, 2H,  
 $\text{OCH}_2$   $\text{CH}_3$ )  
 $\delta$  = 9,7 ppm (d, 1H,  $\text{NHCO}$ )

10 Ejemplo 19:

Ácido 7- $\beta$ -/ $\alpha$ -sin-etoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-  
 -il)-acetamido/7-desacetoxi-cefalosporánico.

- 15 1,87 g de ácido  $\alpha$ -sin-etoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acético se disuelven juntamente con 1,35 g de 1-hidroxibenzotriazol en 50 ml de tetrahidrofurano a 50° y se mezclaron con 2,06 g de dicitclohexilcarbodiimida. Después de 1 hora se separa por filtración del precipitado y se mezcla con una solución de 2,14 g de ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico y 3 g de trietilemina en 50 ml de
- 20 tetrahidrofurano/10 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se agitó a lo largo de la noche. Después de diluir con 60 ml de agua se eliminaron en vacío los disolventes orgánicos. Se agitó 2 veces cada vez con 30 ml de acetato de etilo y a continuación la fase acuosa se acidificó cuidadosamente a pH 4,5. Después de extraer cinco veces cada vez con 30 ml de acetato de etilo se aci-
- 25

050778

1 difícilmente adicionalmente a pH 2,5, se separó por filtración y se secó.

Se obtuvieron de esta manera 1,1 g del compuesto del título.

5 Punto de fusión: 130° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1775  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

10 RM (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 1,3$  ppm (tr, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

$\delta = 2,0$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

$\delta = 3,3$  ppm (ancha, 2H, C-2-H)

$\delta = 4,10$  ppm (q, 2H, N-O- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  
sin)

$\delta = 5,10$  ppm (d, 1H, C-6-H)

$\delta = 5,70$  ppm (d, 1H, C-7-H)

$\delta = 7,35$  ppm (ancha, 2H,  $\text{NH}_2$ )

$\delta = 9,5$  ppm (d, 1H, COOH)

15

Ejemplo 20:

Acido 7- $\alpha$ -sin-etoxicarbonil-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporínico

20

2,75 g de ácido  $\alpha$ -sin-etoxicarbonilmetoximino- $\alpha$ -(2-tritilamino-5-cloro-tiazol-4-il)-acético se disolvieron juntamente con 0,675 g de 1-hidroxibenzotriazol en 50 ml de tetrahidrofurano seco y se mezclaron con 1,08 g de dicitclohexilcarbodiimida. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se separaron por filtración 0,83 g de dicitclohexilurea. Las aguas madres se mezclaron con agita-

25

050778

1 ción con una solución de 1,36 g de ácido 7-aminocefalospo-  
 5 ránico y 1,52 g de trietilamina en 30 ml de acetona/5 ml  
 de H<sub>2</sub>O. Después de agitar a lo largo de la noche se concen-  
 tró, se recogió en 50 ml de acetato de etilo y se extrajo  
 con H<sub>2</sub>O a pH 1,8. Después de concentrar por evaporación la  
 fase en acetato de etilo permanecieron 4,4 g de un residuo  
 coloreado de pardo. Este se agitó en 12 ml de HCO<sub>2</sub>H al 75%  
 durante 1 hora a 50°, se extrajo dos veces con tolueno y  
 se decoloró con 1 g de carbón activo. La solución en ácido  
 10 fórmico de coloración clara se añadió gota a gota a una  
 solución agitada a base de 26 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 56 ml de  
 agua. Se obtuvieron de esta manera 0,8 g de ácido 7- $\alpha$ -  
-sin-etoxicarbonil-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-  
-4-il)-acetamido7-cefalosporánico con punto de fusión  
 15 = 175 hasta 180° (con descomposición).

Infrarrojos (KBr): 1765 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)

1725 cm<sup>-1</sup> (OCOCH<sub>3</sub> y -CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,5 ppm (d, 1H, CONH)

$\delta$  = 7,22 ppm (s, ancha, NH<sub>2</sub>)

20  $\delta$  = 5,7 ppm (q, 7-H)

$\delta$  = 5,1 ppm (d, 6-H)

$\delta$  = 4,82 ppm (A B, 2H, CH<sub>2</sub>O)

$\delta$  = 4,65 ppm [279 Hz sin]

(s, 2H, CH<sub>2</sub> CO<sub>2</sub>)

25

$\delta$  = 4,13 ppm (q, 2H, OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>)

050778

1

 $\delta = 3,5$  ppm (d, 2, 2-H) $\delta = 2,0$  ppm (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) $\delta = 1,2$  ppm (t, 3H, OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>)Ejemplo 21:

5

Acido 7- $\alpha$ -sin-etoxicarbonil-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acetamido-7- $\beta$ -acetoxi-cefalosporínico

Análogamente al ejemplo 17, empleando 310 mg de ácido  $\alpha$ -sin-etoxicarbonilmetoximino- $\alpha$ -(2-amino-5-cloro-tiazol-4-il)-acético. Se aíslan de esta manera 210 mg del compuesto del título como formiato.

10

Punto de fusión: aproximadamente 150° (con descomposición)

Infrarrojos (KBr): 1750 cm<sup>-1</sup> ( $\beta$ -lactama)

RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1,19$  ppm (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

15

 $\delta = 2,0$  ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>) $\delta = 4,67$  ppm [ $\pm 280$  Hz] (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-) $\delta = 9,4$  ppm (d, 1H, NHCO)Ejemplo 22:

20

Acido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-7-3- $\beta$ -(2-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil-7-3-cefer-4-carboxílico.

Conforme al ejemplo 6 empleando 4,15 g de ácido 7-amino-3- $\beta$ -(2-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil-7-3-cefer-4-carboxílico. Se aíslan 3,77 g del compuesto del

25

050773

1

título.

Infrarrojos (KBr): 1765  $\text{cm}^{-1}$  ( -lactama)RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ): = 3,81 ppm (s, 3H,  $\text{H}-\text{OCH}_3$ )

5

= 5,06 ppm (d, 1H, C-6-H)

= 5,70 ppm (q, 1H, C-7-H)

= 6,68 ppm (s, 1H, tiazol-H)

= 7,14 ppm (t, 3H,  $\text{NH}_2$ ) +

10

= 7,62 ppm (d, 2H, )

= 9,5 ppm (d, 1H, CONH)

Ejemplo 23:

15

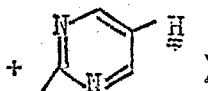
Acido 7-~~sin~~-metoximinio- -(2-amino-tiazol-4-il)-aceta-  
mido 7-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-3-cefem-4-car-  
boxílico

Conforme al ejemplo 6, empleando 3,7 g de ácido 7-amino-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Se aíslan 5,2 g del compuesto del título.

20

Infrarrojos (KBr): 1755  $\text{cm}^{-1}$  ( -lactama)RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ): = 3,79 ppm (s, 3H,  $\text{NOCH}_3$ )

= 5,07 ppm (m, 2H, C-6-H +



= 5,65 ppm (q, 1H, C-7-H)

= 6,8 ppm (s, 1H, tiazol-H)

25

050778

1

 $\delta = 9,5$  ppm (d, 1H, CONH)Ejemplo 24:

Acido 7- $\beta$ - $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-aceta-  
tamido 7-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico

5

Conforme al ejemplo 6, empleando 4,2 g de ácido 7- $\beta$ -amino-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Se aíslan 5,2 g del compuesto del título.

10

Infrarrojos (KBr):  $1770\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 2,25$  ppm (s, 3H, =C-CH<sub>3</sub>) $\delta = 3,75$  ppm (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H) $\delta = 3,85$  ppm (s, 3H, NOCH<sub>3</sub> sin) $\delta = 6,75$  ppm (s, 1H, tiazol-H)

15

 $\delta = 9,50$  ppm (d, 1H, CONH)Ejemplo 25:

Acido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-aceta-  
mido 7-3-(6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tiome-  
til)-3-cefem-4-carboxílico

20

Conforme al ejemplo 6, empleando 3,9 g de ácido 7-amino-3-(6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Se aíslan 4,73 g del compuesto del título.

25

Infrarrojos (KBr):  $1760\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

050778

1 RM (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 3,26$  ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 3,82$  ppm (s, 3H, N-O-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 5,75$  ppm (q, 1H, C-7-H)  
5  $\delta = 6,72$  ppm (s, 1H, tiazol-H-,  
sin)  
 $\delta = 9,54$  ppm (d, 1H, CONH)

Ejemplo 26:

10 Ácido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-aceta-  
mido/3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefen-4-car-  
boxílico

Conforme al ejemplo 6, empleando 3,3 g de ácido  
7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefen-4-  
-carboxílico. Se aíslan 4,32 g del compuesto del título.

Infrarrojos (KBr):  $1760\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

15 RM (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 3,9$  ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 3,82$  ppm (s, 3H, N-O-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 5,62$  ppm (q, 1H, C-7-H)  
 $\delta = 6,71$  ppm (s, 1H, tiazol-H)  
20  $\delta = 9,5$  ppm (d, 1H, NHCO)

Ejemplo 27:

Ácido 7- $\alpha$ -sin-metoximino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-aceta-  
mido/3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefen-4-  
-carboxílico

Conforme al ejemplo 6, empleando 3,5 g de ácido

25

050778

1 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico. Se aíslan 4,2 g del compuesto del título.

Infrarrojos (KBr):  $1765\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama)

RMN (dimetilsulfóxido- $d_6$ ):  $\delta = 2,68$  ppm (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )

5  $\delta = 3,82$  ppm (s, 3H, N-O- $\text{CH}_3$ )

$\delta = 5,78$  ppm (q, 1H, C-7-H)

$\delta = 6,74$  ppm (s, 1H, tiazol-H)

$\delta = 9,5$  ppm (d, 1H, CO $\text{NH}$ )

10

15

20

25

050778

1

REIVINDICACIONES

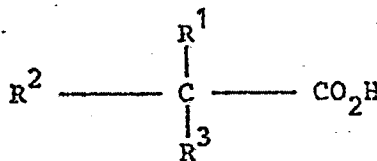
5

1ª.- Procedimiento para la acilación de derivados de 6-aminopenam y de 7-aminocefem, que se caracteriza porque el componente de acilación se transforma con un 1-hidroxibenzotriazol eventualmente sustituido en un derivado activo, y a continuación se hace reaccionar con un derivado de 6-aminopenam o de 7-aminocefem.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza porque el componente de acilación es un ácido carboxílico de la fórmula I

15



20

en la que R<sup>1</sup> significa alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, un anillo carbocíclico de 5 hasta 7 miembros, eventualmente sustituido, saturado, o una o varias veces insaturado, arilo o aralcoholilo eventualmente sustituido, heteroarilo o heteroariltio eventualmente sustituido, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alcoholilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, hidroxilo,

25

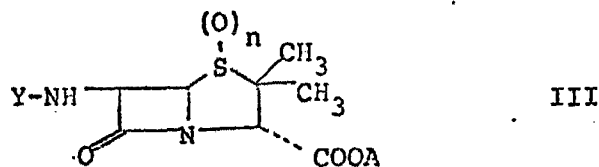
050778

1 aciloxi eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de  
 carbono en la porción acilo, alcoxi eventualmente sustitui-  
 do con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoholo,  
 alcoholamino eventualmente sustituido, acilamino eventual-  
 5 mente sustituido, alcóxicarbonilo con 1 hasta 4 átomos en  
 la porción alcoholo, sulfoxi o aminosulfonilo, o pueden ser  
 juntamente oxígeno o un grupo de la fórmula VIII



10 en la que X tiene preferentemente la configuración sin, y  
 puede representar hidroxilo, alcoxi saturado o insaturado,  
 eventualmente sustituido, ariloxi eventualmente sustituido,  
 o aciloxi eventualmente sustituido.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 que se caracteriza porque como derivado de 6-aminopenam  
 se utiliza un compuesto de la fórmula III



20

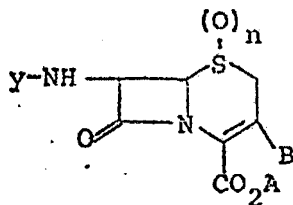
en la que n puede representar 0, 1 ó 2, A puede represen-  
 tar hidrógeno, un catión o un grupo éster e Y puede repre-  
 sentar hidrógeno o un grupo trialcohilsililo.

25

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, que

1 se caracteriza porque como derivado de 6-aminopenam se uti-  
lizan el ácido 6-aminopenicilánico, sus ésteres o sales.

5 5a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, que  
se caracteriza porque como derivado de 7-aminocefem se uti-  
liza un compuesto de la fórmula IV,



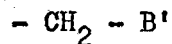
IV

10

en la que n puede representar 0, 1 ó 2, A puede represen-  
tar hidrógeno, un catión o un grupo éster, Y puede repre-  
sentar hidrógeno o un grupo trialcohilsililo y B represen-  
ta cloro, bromo, hidroxilo, metoxi o un grupo de la fórmula

15

IX



IX

20

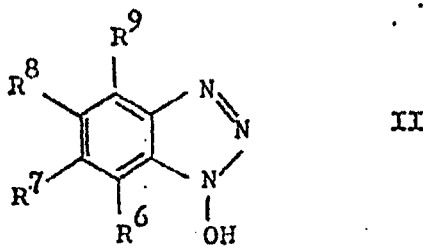
en la que B' puede significar hidrógeno, hidroxilo, aciloxi  
eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono,  
acilto eventualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de  
carbono, aminocarbonilo eventualmente sustituido, 1-pi-  
ridinio o S-Het, representando Het un anillo heterocíclico  
de 5 o 6 miembros eventualmente sustituido, que puede estar  
condensado también además con un anillo carbocíclico o he-  
terocíclico.

25

050778

1                   6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que  
 se caracteriza porque el componente de acilación y un l-hi-  
 droxibenzotriazol eventualmente sustituido se transforman  
 con ayuda de un agente sustractor de agua, especialmente  
 5 de una carbodiimida, en un derivado activado.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
 que se caracteriza porque se utilizan l-hidroxibenzotria-  
 zoles de la fórmula general II



15 en los que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, que pueden ser iguales o dife-  
 rentes, pueden significar hidrógeno, alcoholo eventualmen-  
 te sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, alcoxi even-  
 tualmente sustituido con 1 hasta 4 átomos de carbono, ha-  
 lógeno, ciano, nitro, aminocarboxi, alcoholaminocarboxi  
 con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoholo, ami-  
 20 nosulfonilo, alcoholaminosulfonilo con 1 hasta 4 átomos de  
 carbono en la porción alcoholo, di-alcoholaminosulfonilo  
 con 1 hasta 4 átomos de carbono en la porción alcoholo.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7ª,  
 que se caracteriza porque se utiliza l-hidroxibenzotriazol.

25

050778

VAL

1 9ª.- Procedimiento para la acilación de derivados  
de 6-aminopenam y de 7-aminocefem.

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

5 Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19.DIC.1978  
P.A.

10 *Alberto de Lizasoain*  
P. A.

10

15

20

25

30