

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11

NUMERO

479552

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

11-4-79

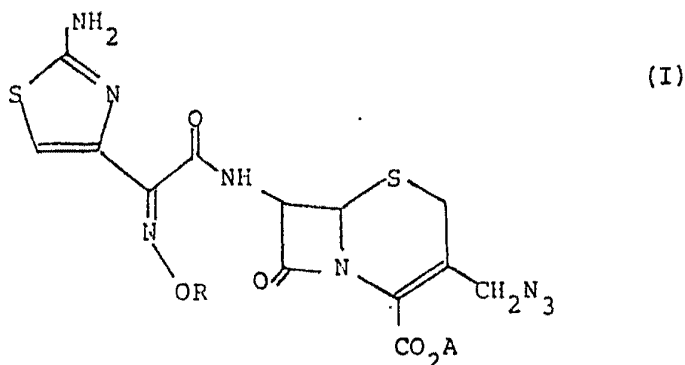
PATENTE DE INVENCION

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|-----------|----------|---------|----------|---------|---------|----------|---------|---|
| <p>30 PRIORIDADES:</p> <table border="1"> <tr> <td>31 NUMERO</td> <td>32 FECHA</td> <td>33 PAIS</td> </tr> <tr> <td>78-11065</td> <td>14-4-78</td> <td>Francia</td> </tr> <tr> <td>78-28465</td> <td>5-10-78</td> <td>"</td> </tr> </table> | | | 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS | 78-11065 | 14-4-78 | Francia | 78-28465 | 5-10-78 | " |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS | | | | | | | | | |
| 78-11065 | 14-4-78 | Francia | | | | | | | | | |
| 78-28465 | 5-10-78 | " | | | | | | | | | |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA | | | | | | | | | |
| | C07D 501/46 // A61K 31/545 | | | | | | | | | | |
| <p>54 TITULO DE LA INVENCION</p> <p>"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS OXIMAS DERIVADAS DEL ACIDO 3-AZIDOMETIL-7-AMINO-TIAZOLIL-ACETANIDO-CEFALOSPORANICO"</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>71 SOLICITANTE (S)</p> <p>ROUSSEL-UGLAF 1845-F/E</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>DOMICILIO DEL SOLICITANTE</p> <p>35 Bd des Invalides, 75007 Paris, Francia</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>72 INVENTOR (ES)</p> <p>René Heymes y André Lutz</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>73 TITULAR (ES)</p> | | | | | | | | | | | |
| <p>74 REPRESENTANTE</p> <p>D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.677)</p> | | | | | | | | | | | |

BAD ORIGINAL

MCG.

1 La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos productos de fórmula general I:



10 isómero sin, en la que R representa: o bien un átomo de hidrógeno, o bien un radical alcohilo saturado o insaturado que posee a lo sumo 4 átomos de carbono, o bien un radical $-(CH_2)_n-R_1$ en el que R_1 representa:

o un radical CO_2A' en el que A' representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio, amonio, o de una base orgánica aminada o un grupo éster fácilmente escindible, o un radical amino, y n representa un número entero de 1 a 4, o bien un radical benzoilo; A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio, amonio o de una base orgánica aminada, o A representa un éster fácilmente escindible, así como sales de los productos de fórmula I con los ácidos minerales u orgánicos.

25 Entre los valores de R se pueden citar los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo,

1 -terc-butilo, vinilo, alilo, etinilo, propargilo, butinilo,
o butenilo.

Igualmente se pueden citar los radicales carboxi-
metilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, even-
5 tualmente salificados o esterificados.

Igualmente se pueden citar los radicales aminome-
tilo, aminoetilo, aminopropilo o aminobutilo.

Entre los valores de A o A', se puede citar un
equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o
10 amonio. Se pueden citar, entre las bases orgánicas, metil-
amina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilami-
na, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)amino-metano,
etanolamina, piridina, picolina, dicitclohexilamina, morfoli-
na, bencilamina, procaina, lisina, arginina, histidina y
15 N-metilglucamina.

Se pueden citar entre otros grupos éster fácilmen-
te escindibles, que pueden representar A y A', los grupos
metoximetilo, etoximetilo, isopropiloximetilo, α -metoxieti-
lo, α -etoxietilo, metiltiomtelo, etiltiomtelo, isopropil-
20 tiometilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, propioniloxime-
tulo, isobutiriloximetilo, isovaleriloximetilo, propionilo-
xietilo, isovaleriloxietilo, 1-acetoxietilo, 1-acetoxipropi-
lo, 1-acetoxibutulo, 1-acetoxihexilo y 1-acetoxiheptulo.

Los productos de fórmula I pueden presentarse
25 igualmente en forma de sales de ácidos orgánicos o minera-

1 les.

Entre los ácidos con los que se puede salificar el o los grupos amino de los productos I, se pueden citar entre otros, los ácidos acético, trifluoroacético, maleico, 5 tartárico, metanosulfónico, benceno-sulfónico, p-toluensulfónico, fosfórico, sulfúrico, clorhídrico, bromhídrico.

La invención tiene por objeto, en especial, un procedimiento para preparar los productos de fórmula I, en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo 10 lo saturado o insaturado que posee a lo sumo 4 átomos de carbono, un radical carboximetilo eventualmente salificado o esterificado, un radical amino-etilo o un radical benzoi- lo, así como las sales de estos productos de fórmula I con los ácidos minerales u orgánicos y, particularmente, los 15 productos de fórmula I en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono, así como las sales de estos productos de fórmula I con los ácidos minerales u orgánicos.

20 La invención tiene más particularmente por objeto un procedimiento para preparar los productos de fórmula I siguientes:

-ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxi-
-imino-acetil/amino-cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, en 25 especial en forma cristalizada, sus sales con los metales

1 alcalinos, alcalino-térreos, magnesio, amoníaco o una base orgánica aminada, sus ésteres con los grupos fácilmente escindibles y las sales correspondientes con los ácidos minerales u orgánicos;

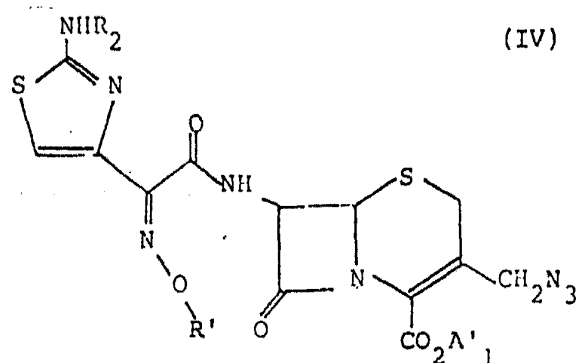
5 -ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-metoxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, sus sales con los metales alcalinos, alcalino-térreos, magnesio, amoníaco o una base orgánica aminada, sus ésteres con los grupos fácilmente escindibles y las sales correspondientes con los ácidos minerales u orgánicos;

10 -ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-/(2-aminoetoxi)-imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, así como las sales de este producto con los metales alcalino, alcalino-térreos, magnesio, amoníaco o una base orgánica aminada, sus ésteres con los grupos fácilmente escindibles y las sales correspondientes con los ácidos minerales u orgánicos.

Entre los ésteres según la invención, se pueden citar los ésteres siguientes:

20 -3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo,
-3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxi-iminoacetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo,
25 -3-azidometil-7-//2-(2-aminotiazol-4-il)2-hidroxi-imino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo.

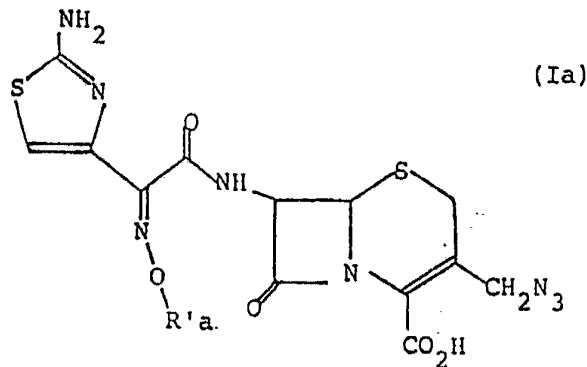
1 o un derivado funcional de este ácido, fórmula III en la
 que R_2 representa un grupo protector del radical amino y R'
 representa: o bien un grupo protector del radical hidroxilo;
 o bien un radical alcohilo saturado o insaturado que
 5 tiene a lo sumo 4 átomos de carbono; o bien un radical
 $-(CH_2)_nR'_1$ en donde R'_1 representa o un radical CO_2A'' en el
 que A'' representa un grupo éster fácilmente eliminable, o
 un radical $-NH-Ra$, en el que Ra representa un grupo protec-
 tor del radical amino, y n representa un número entero de 1
 10 a 4; o bien un radical benzoilo, para obtener un producto
 de fórmula IV:



15
 20 fórmula en la que A'_1 , R' y R_2 tienen el significado ante-
 riormente indicado, producto que se trata con uno o varios
 agentes escogidos entre los agentes de hidrólisis, de hidro-
 genólisis, y la tiourea, para obtener un producto de fórmu-
 25 la Ia:

1

5



10

15

en la que R'a representa: o bien un átomo de hidrógeno; o bien un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono; o bien un radical $-(CH_2)_n R'_{1a}$ en el que R'_{1a} representa: o un radical $-CO_2H$ o un radical amino y n representa un número entero de 1 a 4; o bien un radical benzoilo, producto de fórmula Ia correspondiente a un producto de fórmula I en la que A representa un átomo de hidrógeno y R tiene el significado de R'a, producto de fórmula Ia que se esterifica o salifica eventualmente para preparar los otros productos de fórmula I.

20

Los grupos ésteres fácilmente eliminables que pueden representar A' y A'', pueden ser, por ejemplo, los ésteres formados con los radicales butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, valeriloximetilo, pivaloiloximetilo, 2-acetoxietilo, 2-propioniloxietilo, y 2-butiloxietilo.

25

Igualmente se pueden citar los radicales 2-yodo-

1 etilo, $\beta\beta\beta$ -tricloroetilo, vinilo, alilo, etinilo, propini-
lo, bencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, feniletilo,
trilito, difenilmetilo y 3,4-dimetoxifenilo.

Igualmente se pueden citar los radicales fenilo,
5 4-clorofenilo, toliilo y terc-butilfenilo.

El grupo protector del radical amino que puede re-
presentar R_2 puede ser, por ejemplo, un radical alcohol de
1 a 6 átomos de carbono tal como, preferentemente, terc-bu-
tilo, o terc-amilo. R_2 puede representar igualmente un gru-
10 po acilo alifático, aromático o heterocíclico o un grupo
carbamoilo.

Se pueden citar los grupos alcanilo inferior,
tal como por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butiri-
lo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo,
15 pivaloilo. R_2 puede representar igualmente un grupo alcoxi-
o cicloalcoxicarbonilo inferior tal como, por ejemplo, meto-
xicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopro-
piletoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, butiloxicarboni-
lo, terc-butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxica-
20 bonilo, un grupo benzoilo, toluoilo, naftoilo, ftaloilo,
mesilo, fenilacetilo, fenilpropionilo, o un grupo aralcoxi-
carbonilo, tal como benciloxicarbonilo.

Los grupos acilo pueden estar sustituidos por
ejemplo por un átomo de cloro, de bromo de yodo o de flúor.
25 Se pueden citar los radicales cloroacetilo, dicloroacetilo,

1 tricloraacetilo, bromoacetilo o trifluoroacetilo.

R_2 puede representar igualmente un grupo aralcoholo inferior tal como bencilo, 4-metoxibencilo o feniletilo, tritilo, 3,4-di-metoxibencilo o benzhidrilo.

5 R_2 puede representar igualmente un grupo halalcoholo tal como tricloroetilo.

R_2 puede representar igualmente un grupo cloro benzilo, para-nitrobenzilo, para-terc-butylbenzilo, fenoxiacetilo, caprililo, n-decanoilo, acrililo.

10 R_2 puede representar igualmente un grupo metilcarbamoilo, fenilcarbamoilo y naftilcarbamoilo, así como los tiocarbamoilos correspondientes.

15 La lista anterior no es limitativa; es evidente que igualmente pueden ser utilizados otros grupos protectores de aminas, grupos conocidos en particular en la química de los péptidos.

El grupo R_a puede ser escogido entre la lista anteriormente dada.

20 El grupo de protección del radical hidroxilo que puede representar R' , puede ser escogido entre los que forman la siguiente lista:

R' puede representar un grupo acilo tal como, por ejemplo, formilo, acetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiace-

1 tilo, fenoxiacetilo, benzoilo, benzoilformilo, o p-nitrobenzoilo. Se pueden citar igualmente los grupos etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, propoxicarbonilo,

5 benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopirani-
nilo, metoxitetrahidropiranilo, tritilo, bencilo, 4-metoxibencilo, benzhidrilo, tricloroetilo, 1-metilo, 1-metoxietilo o ftaloilo.

10 Igualmente se pueden citar otros acilos tales como propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo y pivaloilo.

15 Igualmente se pueden citar los radicales fenilacetilo, fenilpropionilo, mesilo, clorobenzoilo, para-nitrobenzoilo, para-terc-butylbenzoilo, caprililo, acrililo, metilcarbamoilo, fenilcarbamoilo y naftilcarbamoilo.

20 En un modo preferente de ejecución del procedimiento, se trata el producto de fórmula II con un derivado funcional de un producto de fórmula III. Este derivado funcional puede ser, por ejemplo, un halogenuro, un anhídrido simétrico o mixto, una amida o un éster activado.

25 Como ejemplo de anhídrido mixto se puede citar, por ejemplo, el formado con el cloroformiato de isobutilo y el formado con el cloruro de pivaloilo. Como ejemplo de éster activado se puede mencionar el éster formado con el 2,4-dinitrofenol y el formado con el hidroxibenzotriazol.

1 Como ejemplo de halogenuro se puede citar el cloruro o el bromuro.

Igualmente se puede citar la azida de ácido o la amida de ácido.

5 El anhídrido puede formarse in situ por acción de carbodiimida NN'-disustituida, por ejemplo la N,N'-díciclohexilcarbodiimida.

La reacción de acilación se lleva a cabo de preferencia en un disolvente orgánico tal como el cloruro de metileno. No obstante, se pueden utilizar otros disolventes tales como tetrahidrofurano, cloroformo o dimetilformamida.

10 Cuando se utiliza un halogenuro de ácido y de modo general cuando una molécula de ácido halohídrico es liberada en el curso de la reacción, se realiza la reacción de preferencia en presencia de una base tal como sosa, potasa, los carbonatos y carbonatos ácidos de sodio o de potasio, acetato de sodio, trietilamina, piridina, morfolina, o N-metilmorfolina.

15 La temperatura de la reacción es en general, inferior o igual a la temperatura ambiente.

20 La transformación del producto de fórmula IV en producto de fórmula Ia, tiene por objeto eliminar el grupo protector R_2 y, eventualmente, uno o varios grupos A'_1 , A'' o R_a .

25 La eliminación del grupo R_2 puede ser efectuada

1 por hidrólisis, siendo ésta ácida, básica o utilizando la hidrazina.

Se utiliza preferentemente la hidrólisis ácida para eliminar los grupos alcoxi o cicloalcoxicarbonilo eventualmente sustituidos, tales como terc-pentiloxicarbonilo o 5 terc-butiloxicarbonilo, los grupos aralcoxicarbonilo eventualmente sustituidos tales como benciloxicarbonilo, los grupos tritilo, benzhidrilo, terc-butilo o 4-metoxibencilo.

El ácido que se utiliza de preferencia puede ser escogido entre el grupo constituido por los ácidos clorhídrico, bencenosulfónico o paratoluensulfónico, fórmico o 10 trifluoroacético. No obstante se pueden utilizar otros ácidos minerales u orgánicos.

La hidrólisis básica se utiliza de preferencia para 15 eliminar los grupos acilo tales como trifluoroacetilo.

La base que se utiliza de preferencia es una base mineral tal como el hidróxido de sodio o de potasio. Igualmente se puede utilizar la magnesia, la barita o un carbonato o carbonato ácido de metal alcalino tal como los carbonatos y carbonatos ácidos de sodio o de potasio, o de otras 20 bases.

Igualmente se puede utilizar el acetato de sodio o de potasio.

La hidrólisis que emplea hidrazina se utiliza de 25 preferencia para eliminar grupos tales como el ftaloilo.

1 El grupo R_2 puede ser eliminado igualmente por el sistema zinc-ácido acético (para el grupo tricloroetilo). Los grupos benzhidrilo, o benciloxicarbonilo se eliminan, de preferencia, por hidrógeno en presencia de un catalizador.

5 El grupo cloroacetilo se elimina por acción de tiourea en medio neutro o ácido según el tipo de reacción descrito por MASAKI J.A.C.S., 90, 4508, (1968).

10 Igualmente se pueden utilizar otros métodos de desprotección conocidos en la bibliografía.

Entre los grupos preferidos, se pueden citar los grupos formilo, acetilo, etoxicarbonilo, mesilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, tritilo.

15 El ácido que se utiliza de preferencia es el ácido trifluoroacético.

La eliminación del radical A'' o R_a , cuando es necesario, se realiza en condiciones semejantes a las anteriormente descritas para la eliminación de R_2 .

20 Se puede utilizar, entre otras, la hidrólisis ácida para eliminar los radicales alcoholilo o aralcoholilo eventualmente sustituidos.

Se utiliza preferentemente un ácido escogido entre el grupo formado por los ácidos clorhídrico, fórmico, trifluoroacético y para-toluensulfónico.

25 Los otros valores de los radicales A'_1 , A'' o R_a

1 son eliminados según los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Se opera de preferencia en condiciones moderadas, es decir, a temperatura ambiente o calentando ligeramente.

5 Naturalmente, cuando por ejemplo R_2 y A'_1 , A'' o R_2 son grupos eliminables que pertenecen a tipos diferentes, se puede hacer actuar sobre los productos IV varios agentes considerados en las enumeraciones anteriores.

10 La salificación de los productos de fórmula Ia puede efectuarse según los métodos habituales.

15 La salificación puede ser obtenida, por ejemplo, por acción sobre un ácido de fórmula Ia o sobre un solvato, por ejemplo el solvato etanólico, o un hidrato de este ácido, de una base mineral tal como el hidróxido de sodio o de potasio, el carbonato o el carbonato ácido de sodio o de potasio. Igualmente se pueden utilizar las sales de ácidos minerales tales como el fosfato trisódico. Igualmente se puede recurrir a sales de ácidos orgánicos.

20 Como sales de ácidos orgánicos se pueden mencionar, por ejemplo, las sales de sodio de ácidos carboxílicos alifáticos lineales o ramificados, saturados o insaturados, de 1 a 18 y de preferencia de 2 a 10 átomos de carbono. Las cadenas alifáticas de estos ácidos pueden estar interrumpidas por uno o varios heteroátomos tales como el oxígeno o
25 el azufre, o sustituidas por radicales arilo como por ejem-

1 plo: fenilo, tienilo, furilo, por uno o varios radicales hi
droxilo, o por uno o varios átomos de halógeno tales como
flúor, cloro o bromo, preferentemente cloro, por uno o va-
rios radicales carboxílicos o alcóxicarbonilos inferiores,
5 de preferencia metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o propiloxi-
carbonilo, por uno o varios radicales ariloxi, de preferen-
cia fenoxi.

Además se pueden utilizar como ácidos orgánicos,
ácidos aromáticos suficientemente solubles, por ejemplo áci-
10 dos benzoicos sustituidos, de preferencia por radicales al-
cohilos inferiores.

Como ejemplos de tales ácidos orgánicos se pueden
mencionar: los ácidos fórmico, acético, acrílico, butírico,
adípico, isobutírico, n-caproico, isocaproico, cloropropió-
15 nicos, crotónico, fenilacético, 2-tienilacético, 3-tienil-
acético, 4-etilfenilacético, glutárico, el éster monoetili-
co del ácido adípico, los ácidos hexanoico, heptanoico, de-
canoico, oléico, esteárico, palmítico, 3-hidroxipropiónico,
3-metoxipropiónico, 3-metiltiobutírico, 4-clorobutírico,
20 4-fenilbutírico, 3-fenoxibutírico, 4-etilbenzoico y 1-pro-
pilbenzoico.

No obstante, se utilizan de preferencia como sa-
les de sodio, acetato de sodio, 2-etilhexanoato de sodio o
dietil-acetato de sodio.

25 Igualmente la salificación puede ser obtenida por

1 acción de una base orgánica tal como trietilamina, dietilami-
na, trimetilamina, propilamina, N,N-dimetiletanolamina,
tris(hidroximetil)amino-metano, metilamina, etanolamina, pi-
ridina, picolina, dicitclohexilamina, morfolina y bencilami-
5 na.

Igualmente puede ser obtenida por acción de argini-
na, lisina, procaina, histidina, o N-metil-glucamina.

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

Las sales se obtienen en forma amorfa o cristaliza-
da según las condiciones de reacción empleadas.

Las sales cristalizadas se preparan de preferencia
haciendo reaccionar los ácidos libres con una de las sales
15 de los ácidos carboxílicos alifáticos antes citados, de pre-
ferencia con acetato de sodio.

La calificación de los productos de fórmula I por
los ácidos minerales u orgánicos se efectúa en las condicio-
nes habituales.

20 Los ácidos pueden ser obtenidos en forma cristali-
zada. Por ejemplo, se pueden obtener los ácidos cristaliza-
dos a partir de las sales de sodio, por disolución de dichas
sales en un alcohol tal como etanol o metanol, en presencia
de agua, y precipitación por adición de un ácido, tal como
25 un ácido orgánico como ácido fórmico o ácido acético, o un

1 ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
Un ejemplo se da seguidamente en la parte experimental.

La esterificación eventual de los productos de fórmula Ia se efectúa en las condiciones clásicas. Se opera en general haciendo reaccionar el ácido de fórmula Ia con un derivado de fórmula:

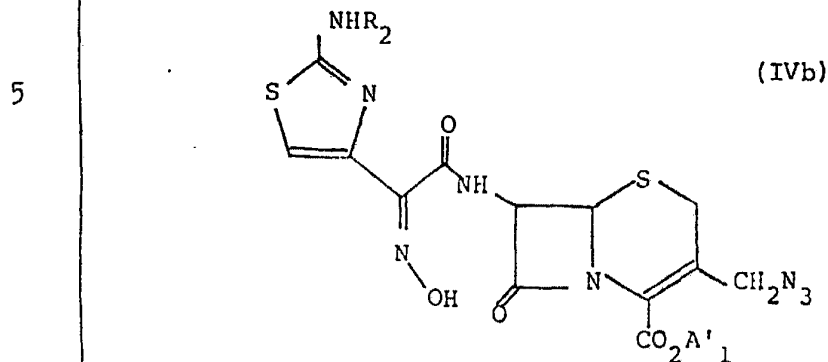


en la que Z representa un radical hidroxilo o un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, y Re designa el grupo éster a introducir, grupo del cual figura anteriormente una lista no exhaustiva. Seguidamente figuran ejemplos en la parte experimental.

La presente invención se refiere, más especialmente, a un procedimiento tal como se describe anteriormente, para la preparación de productos de fórmula I tal como se ha descrito anteriormente, en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo saturado o insaturado, que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono, caracterizado porque se utiliza como producto de partida un producto de fórmula III en la que R' representa un grupo protector del radical hidroxilo o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono.

La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula general I tal como se ha definido anteriormente y en la que R repre-

1 fórmula IVa o su sal que: o bien se trata con un ácido mine
 ral acuoso para obtener un producto de fórmula IVb



producto de fórmula IVb que se trata con un ácido carboxíli
 co, con un agente de hidrogenolisis, con tiourea o con dos
 de estos agentes según los valores de R_2 y A'_1 para obtener
 15 un producto de fórmula Ia tal como se ha definido anterior-
 mente y en la que $R'a$ representa un átomo de hidrógeno; o
 bien se trata un producto de fórmula IVa con un ácido y,
 eventualmente, según los valores de R_2 y A'_1 , con un agente
 de hidrogenolisis, con tiourea o con dos de estos agentes,
 20 para obtener un producto de fórmula Ia en la que $R'a$ repre-
 senta un átomo de hidrógeno, producto de fórmula Ia en la
 que $R'a$ representa un átomo de hidrógeno que se esterifica
 o salifica eventualmente según los métodos habituales, para
 obtener los otros productos de fórmula I.

25 La reacción de los productos de fórmulas II y

1 -IIIa se efectúa en las condiciones anteriormente descritas, escogiéndose el valor R_2 igualmente entre las definiciones anteriores.

5 La salificación eventual y la esterificación eventual de los productos de fórmula IVa se efectúan en las condiciones habituales. Se puede citar, por ejemplo, la acción del diazodifenil-metano.

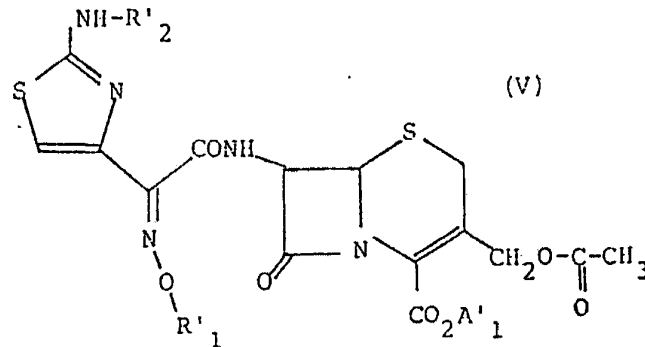
10 El ácido mineral acuoso con el que se trata el producto de fórmula IVa para obtener el producto de fórmula IVb, es de preferencia el ácido clorhídrico acuoso. Se opera, por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico N o 2N y efectuando la reacción a temperatura ambiente durante un tiempo comprendido entre media hora y varias horas. Se lleva a continuación a pH neutro por adición de una base, tal como carbonato ácido de sodio.

15 Cuando se utiliza un ácido para transformar los productos de fórmula IVb en productos de fórmula Ia, se utiliza de preferencia un ácido orgánico acuoso tal como ácido fórmico acuoso.

20 El ácido que se utiliza para transformar directamente los productos de fórmula IVa en productos de fórmula Ia es, de preferencia, un ácido orgánico acuoso empleado a una temperatura superior a la temperatura ambiente. Se emplea de preferencia el ácido fórmico acuoso utilizado a aproximadamente 50°C.

1 La salificación eventual de los productos la obtenidos se efectúa en las mismas condiciones anteriormente descritas.

5 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de productos de fórmula general I tal como se define anteriormente, caracterizado porque se trata un producto de fórmula V:

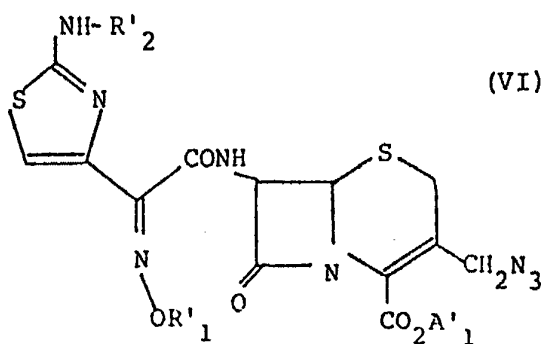


20 en la que R'_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector del radical amino, A'_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo éster fácilmente escindible y R'_1 representa: o bien un átomo de hidrógeno o un grupo protector del radical hidroxilo; o bien un radical alcohol saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono; o bien un radical $-(CH_2)_nR''_1$ en el que R''_1 representa o un radical $CO_2A''_1$ en el que A''_1 representa un átomo de hidrógeno

25 o un grupo éster fácilmente escindible, o un radical $-NH-R''_2$

1 en el que R["]a representa un átomo de hidrógeno o un radical protector del radical amino, y n representa un número entero de 1 a 4; o bien un radical benzoilo, con una azida, para obtener un producto de fórmula VI:

5



10

15 en la que R₁['], R₂['] y A₁['] tienen el significado anterior, producto de fórmula VI que se aísla cuando R₂['] y A₁['] representan cada uno un átomo de hidrógeno y R₁['] representa o bien un átomo de hidrógeno, o bien un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono, o un radical benzoilo o bien un radical $-(CH_2)_n R''_1$ en donde R''₁ representa un radical carboxilo o amino y que corresponden a productos de fórmula Ia tal como se ha definido anteriormente, productos de fórmula VI que se trata con uno o varios agentes escogidos entre los agentes de hidrólisis, de hidrogenolisis y tiourea, cuando: o bien R₂['] representa un radical protector del radical amino; o bien A['] representa un grupo éster fácilmente eliminable; o bien R₁['] repre-

20

25

1 -senta o un grupo protector del radical hidroxilo, o un radi-
cal $\text{CO}_2\text{A}''_1$ en el que A''_1 representa un grupo éster fácilmen-
te eliminable, o un radical $-\text{NHR}''_a$ en el que R''_a representa
5 un radical protector del radical amino, para obtener un pro-
ducto de fórmula Ia, en la que R'_a representa un átomo de
hidrógeno o un radical $-(\text{CH}_2)_n\text{R}'_{1a}$, teniendo R'_{1a} la signi-
ficación antes indicada, productos de fórmula Ia que se es-
terifican o califican eventualmente según los métodos habi-
10 tuales para obtener los otros productos de fórmula I.

10 Los grupos protectores de los radicales amino o
hidroxilo que pueden representar R'_2 , R''_a y R'_1 así como
los grupos éster fácilmente escindibles que pueden represen-
tar A'_1 o A''_1 se escogen entre los grupos citados anterior-
mente.

15 La azida que se hace reaccionar con un producto
de fórmula V para obtener un producto de fórmula VI es, de
preferencia, la azida de sodio. Igualmente se puede utili-
zar otra azida de metal alcalino tal como la azida de pota-
sio. Igualmente se puede utilizar una azida de base orgáni-
ca tal como la azida de tetrametil-guanidina o la azida de
20 amonio, preparada in situ por acción del cloruro de amonio
sobre la azida de sodio.

25 La reacción se lleva a cabo de preferencia en
agua o dimetilformamida, pero igualmente se puede utilizar
el etanol.

24039

POOR
QUALITY

1 La reacción de desprotección operada sobre ciertos productos de fórmula VI así como las reacciones eventuales de salificación o de esterificación de los productos de fórmula Ia se efectúan en las condiciones anteriormente indicadas.

5 Los productos de fórmula general I poseen una actividad antibiótica muy buena sobre las bacterias gram(+) tales como los estafilococos, los estreptococos y, en especial sobre los estafilococos resistentes a la penicilina.

10 Su eficacia sobre las bacterias gram (-), en especial, sobre las bacterias coliformes, las klebsiella, las salmonelas y los proteus, es particularmente notable.

15 Estas propiedades hacen aptos dichos productos para ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de afecciones por gérmenes sensibles y, en especial, en el de los estafilococos, tales como septicemias por estafilococos, estafilococias malignas de la cara o cutáneas, piodermitis, úlceras sépticas o supurantes, ántrax, flemones, erisipelas, estafilococias agudas primitivas o post-gripales, bronconeumonías, o supuraciones pulmonares.

20 Estos productos pueden ser utilizados igualmente como medicamentos en el tratamiento de las colibacilosis e infecciones asociadas, en las infecciones por próteus, klebsiella y salmonela, y en otras afecciones provocadas por bacterias gram (-).

1 Entre los medicamentos según la invención se re-
tienen en especial los productos de fórmula I, en la que R
representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohol saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono,
5 un radical carboximetilo eventualmente salificado o esterificado, un radical amino-etilo o un radical benzoilo, así
como las sales de estos productos de fórmula I con los ácidos minerales u orgánicos.

10 Entre los medicamentos según la invención se re-
tienen más particularmente los productos de fórmula I en la
que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcohol saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de
carbono, así como las sales de estos productos de fórmula I
con los ácidos minerales u orgánicos y en especial el ácido
15 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, sus sales
con los metales alcalinos, alcalino-térreos, magnesio, amoníaco o una base orgánica aminada y sus ésteres con los gru-
pos fácilmente escindibles, el ácido 3-azidometil-7-//2-(2-
20 -amino-tiazol-4-il)2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-
-carboxílico, isómero sin, sus sales con los metales alcali-
nos, alcalino-térreos, magnesio, amoníaco o una base orgáni-
ca aminada y sus ésteres con los grupos fácilmente escindi-
bles y el ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-
25 -2-/(2-aminoetoxi)-imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxíli-

1 co, isómero sin, sus sales con los metales alcalinos, alcalino-térreos, magnesio, amoníaco o una base orgánica aminada, sus ésteres con los grupos fácilmente escindibles y sus sales con los ácidos minerales u orgánicos.

5 Entre los medicamentos según la invención, se retienen igualmente los productos de fórmula I cuyos nombres son los siguientes:

-3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-imino-
-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo,
10 -3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxi-iminoacetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo,
-3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxi-imino-
-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo.

15 Los productos de fórmula I, farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados también para preparar composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo por lo menos uno de los medicamentos antes definidos.

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

Pueden ser sólidas o líquidas y se presentan en las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como por ejemplo, comprimidos, simples o grageados, cápsulas de gelatina, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles. Estas formas
25

1 farmacéuticas se preparan según los métodos usuales. El o
los principios activos pueden ser incorporados a excipien-
tes habitualmente empleados en estas composiciones farmacéu-
ticas, tales como talco, goma arábica, lactosa, almidón, es
5 tearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o
no, cuerpos grasos de origen animal o vegetal, derivados pa-
rafinicos, glicoles, diversos agentes humectantes, disper-
santes o emulsionantes, y conservadores.

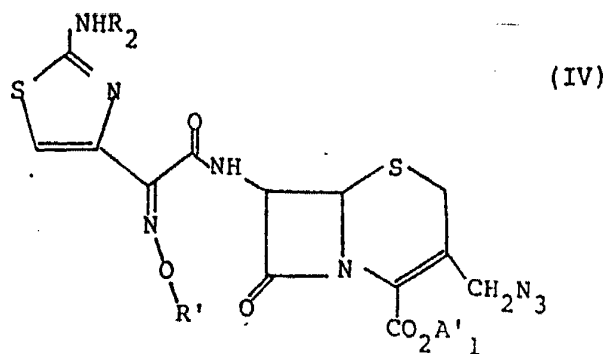
10 Estas composiciones pueden presentarse, en espe-
cial, en forma de un polvo destinado a ser disuelto extempo-
ráneamente en un vehículo apropiado, por ejemplo agua esté-
ril exenta de pirogenos.

15 La dosis administrada es variable según la afec-
ción tratada, el paciente, la vía de administración y el
producto considerado. Puede estar comprendida, por ejemplo,
entre 0,250 g y 4 g por día, por vía oral en el hombre, con
el producto descrito en el ejemplo 2, o todavía comprendido
entre 0,500 g y 1 g, tres veces por día, por vía intramuscu-
lar.

20 Los productos de fórmula I pueden ser utilizados
igualmente como desinfectantes de instrumentos quirúrgicos.

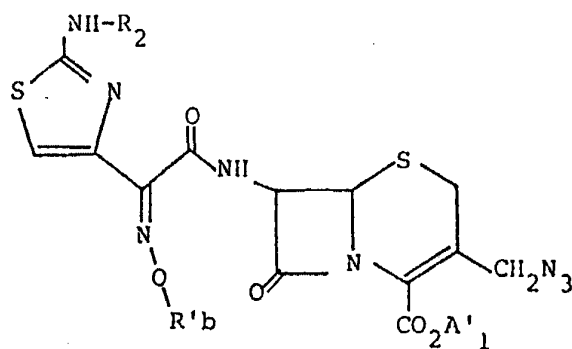
El procedimiento de preparación de los productos
de fórmula I, objeto de la invención, permite preparar pro-
ductos industriales nuevos, a saber:

25 los productos de fórmula general IV



10 en la que A'_1 , R_2 y R' tienen el significado anterior, más especialmente los productos de fórmula general IV tal como se ha definido anteriormente, en la que R' representa un grupo protector del radical hidroxilo o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, así como los productos de fórmula general:

15

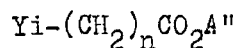


25 en la que $R'b$ representa un átomo de hidrógeno o un radical 1-metil-1-metoxi-etilo y R_2 y A'_1 tienen el significado anteriormente indicado.

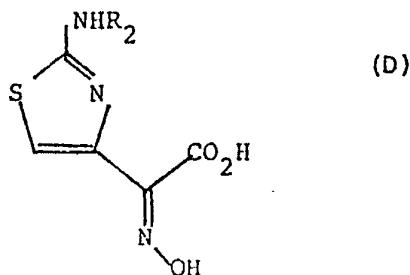
1 Los productos de fórmula II en la que A' representan un grupo éster fácilmente eliminable pueden ser preparados por los métodos usuales citados anteriormente, a partir del ácido 3-azidometil-7-amino-cefalosporánico.

5 Los productos de fórmula III en la que R' representa un grupo protector del radical hidroxilo o un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono, están descritos en la solicitud de patente alemana 27 02 501.

10 Los productos de fórmula III en la que R' representa un radical $-(CH_2)_n R'_1$ en el que R'₁ representa un radical CO₂A'', en donde A'' representa un grupo éster fácilmente eliminable, pueden ser preparados haciendo reaccionar, de preferencia en presencia de una base, un producto de fórmula:

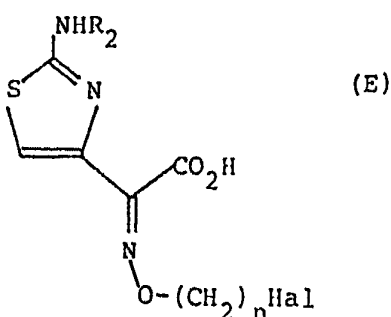


en la que Yi representa un halógeno o un grupo sulfato o sulfonato, con un producto de fórmula D:



25 estando este producto D descrito igualmente en la solicitud de patente alemana 27 02 501.

1 Los productos de fórmula III en la que R' representa un radical $-(CH_2)_n R'_1$, en el que R'₁ representa un radical -NHRa, pueden ser preparados haciendo reaccionar un producto de fórmula NH₂Ra con un producto de fórmula E:



producto de fórmula E en la que Hal representa un átomo de halógeno, obtenido él mismo haciendo reaccionar un producto de fórmula Hal (CH₂)_nHal con un producto de fórmula D.

15 Los productos de fórmula III en la que R' representa un radical benzoilo, pueden ser preparados por ejemplo por acción del cloruro de benzoilo en presencia de una base, sobre un producto de fórmula D.

20 Los productos de fórmula IIIa son preparados por acción del 2-metoxi-propeno sobre los productos de fórmula D.

Los productos de fórmula V en los que R'₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector del radical hidroxilo o un radical alcohilo, están descritos en la solitud de patente alemana 27 02 501.

25 Los otros productos de fórmula V pueden ser prepa

1 rados por acción de los productos de fórmula III correspon-
dientes sobre el 7-ACA en condiciones idénticas a la adi-
ción de los productos de fórmula III sobre los productos de
fórmula II, acción seguida de una eventual desprotección.

5 Los ejemplos siguientes ilustran la invención aun
que sin limitarla.

EJEMPLO 1: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-
-2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isóme-
ro sin

10 Etapa A: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-tritilamino-
-tiazol-4-il)2-/(1-metil-1-metoxi-etoxi)imino-acetil/ami-
no/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

Se agita treinta minutos a temperatura ambiente,
6,9 g de ácido 2(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-hidroxiimino
15 acético, isómero sin, en 42 cm³ de cloruro de metileno con
7 cm³ de 2-metoxipropeno. Se concentra hasta sequedad y se
recoge el residuo con 42 cm³ de cloruro de metileno. Se aña
den 1,76 g de dicitclohexilcarbodiimida, se agita 50 minutos
a temperatura ambiente y se filtra con succión la dicitclohe
20 xilurea formada (1,386 g). La solución de anhídrido obteni-
da se introduce en 10 minutos, con agitación, en la solu-
ción de 2,04 g de ácido 7-amino-3-azidometil-cef-3-em-4-car
boxílico, en 16 cm³ de cloruro de metileno y 2 cm³ de tri-
etilamina. Se agita una hora a temperatura ambiente.

25 Se lava en una ampolla de decantación con 20 cm³

1 de ácido clorhídrico normal, se decanta, se expulsa el cloruro de metileno y se recoge con 20 cm³ de acetato de etilo. Después de 10 minutos de agitación se filtran con succión 3,002 g de ácido inicial recuperado.

5 El filtrado se concentra hasta 10 cm³. Se añade 1 cm³ de dietilamina y se precipita con 100 cm³ de éter.

Se filtran con succión 3,65 g de condensado bruto. Se recoge con 15 cm³ de acetato de etilo, se filtra con succión un poco de sal de dietilamina del ácido inicial y se precipita con éter. Se obtienen 2,98 g de condensado pu
10 rificado.

Etapa B: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

15 El condensado obtenido en la etapa A se agita 50 minutos a temperatura ambiente con 10 cm³ de acetona y 3,5 cm³ de ácido clorhídrico 2N. Se expulsa la acetona, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca, se concentra hasta sequedad y se tritura con éter. Se separan
20 de este modo 1,95 g del producto esperado.

Etapa C: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

25 El producto obtenido en la etapa B se agita 10 minutos a 45-50°C, con 6 cm³ de ácido fórmico acuoso (mezcla

1 de ácido fórmico-agua 2:1). Se diluye con 7 cm³ de agua, se
filtra con succión el trifenilcarbinol formado, se concen-
tra hasta sequedad y se recoge una vez con agua, el residuo
se tritura con 10 cm³ de agua y se filtra con succión 0,95
5 g de producto bruto buscado.

EJEMPLO 2: Sal de sodio del ácido 3-azidometil-7-//2-(2-ami-
no-tiazol-4-il)2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carbo-
xílico isómero sin

10 El producto obtenido en el ejemplo 1 se recoge
con 3 cm³ de solución molar de acetato de sodio en metanol.
Se filtra con succión un ligero material insoluble. Al fil-
trado se le añade 1 cm³ de etanol. Se filtra con succión la
materia insoluble, se añaden 5 cm³ de etanol al filtrado y
se filtra con succión. Se obtienen 0,4 g de sal de sodio pu-
rificada.
15

ESPECTRO DE RMN : (CD₃)₂SO - ppm : 6,81 protón en 5 del tiazol.

EJEMPLO 3: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-
-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero
20 sin

Se disuelven 4,55 g de ácido 3-acetoximetil-7-//2-
-(2-amino-tiazol-4-il)2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-
-4-carboxílico, isómero sin, en 60 cm³ de agua y 1,75 g de
fosfato dipotásico. Se añade 1 g de nitruro de sodio y se
25 lleva dos horas a 70°C. Después de una hora se añaden 0,5 g

1 -de fosfato dipotásico.

5 Se acidifica después de enfriar a 20°C con 3 cm³ de ácido fórmico, se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtiene 1,5 g de producto bruto muy impuro. Por adición de cloruro de sodio a las aguas madres se recuperan 0,6 g de producto.

10 El producto se extrae con tres porciones de 10 cm³ de acetona acuosa al 10% filtrando con succión cada vez. El insoluble está constituido por impurezas. Se recupera 1,6 g de producto semi-purificado por concentración y empastado con agua.

EJEMPLO 4: Sal de sodio del ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin

15 Se agita el producto obtenido en el ejemplo 3 con 5 cm³ de solución molar de acetato de sodio en metanol. Se filtra con succión una parte insoluble de color pardo. Se añade 1 cm³ de etanol, y se filtra con succión una segunda parte insoluble. Los dos residuos insolubles se separan. Se
20 añade 5 cm³ de etanol, se filtra con succión, se concentra hasta sequedad, se recoge con un poco de etanol el residuo y se obtiene una segunda porción que se une a la primera. Se disuelve en 2 cm³ de metanol, se añaden 5 cm³ de etanol, se filtra con succión el precipitado insoluble y se concentra
25 hasta sequedad. El producto puro es obtenido por tritu-

1 - ración del residuo con un poco de etanol absoluto. Se obtie
nen 0,4 g del producto esperado.

ESPECTRO DE RMN : $(CD_3)_2SO$. ppm

3,83 = $\underline{N-O-CH_3}$; 6,73 = protón en 5 del tiazol

5 ANALISIS : $C_{14}H_{13}O_5N_8S_2 = 460,44$

Calculado: % de S : 13,92 Encontrado: % de S : 13,7

EJEMPLO 5: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-
-/(2-aminoetoxi)imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,
isómero sin en forma de bis-trifluoroacetato

10 Etapa A: 3-azidometil-7-//2-(2-tritil-amino-tia-
zol-4-il)2-/(2-tritil-aminoetoxi)-imino/acetil/amino/cef-
-3-em-4-carboxilato de benzhidrido, isómero sin

Se introduce bajo argón 2,15 g de ácido 2-(2-tri-
til-amino-etoxi-imino)2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acético,
15 isómero sin, en 16 cm³ de cloruro de metileno exento de me-
tanol y 3 cm³ de una solución de trietilamina en cloruro de
metileno (1,4 cm³ de trietilamina diluida hasta 10 cm³ con
cloruro de metileno).

Se lleva a -20°C y se añaden gota a gota 3 cm³ de
20 una solución de cloruro de pivaloilo en cloruro de metileno
(1,25 cm³ de cloruro de pivaloilo diluido hasta 10 cm³ con
cloruro de metileno).

Después se mantiene durante 50 minutos a -10°C,
se deja ascender la temperatura a +10°C y se añade de una
25 vez 1,26 g de 3-azidometil-7-amino-cef-3-em-4-carboxilato

1 de benzhidrilo. Se deja a temperatura ambiente durante tres horas y después doce horas en refrigerador. Se evapora seguidamente hasta sequedad bajo presión reducida.

5 Se empasta la resina obtenida con 3 porciones de 40 cm³ de una mezcla de benceno-acetato de etilo 8:2. El filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida obteniéndose 3,53 g de resina que se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de benceno-acetato de etilo 8:2.

10 Se obtienen 1,81 g de producto esperado.

Espectro UV (etanol, ácido clorhídrico N/10)

max. 265 nm $E_1^1 = 156$

Espectro IR (CHCl₃)

15 β -lactama = 1793 cm⁻¹
 N_3 = 2105 cm⁻¹
 $>C = N-OR$ = 962 cm⁻¹

Espectro de RMN CDCl₃ ppm 6,72: protón en 5 del tiazol.

20 Etapa B: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-/(2-aminooctoxi)imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, en forma de bis-trifluoroacetato

25 Se introducen 0,76 g de producto preparado en la etapa A en 8 cm³ de ácido trifluoroacético puro. Se agita 3 minutos a temperatura ambiente y después se enfría en un baño de hielo y se precipita con 80 cm³ de una mezcla de éter isopropílico-éter etílico (1 - 1) helado. Se filtra

1 con succión el precipitado obtenido, se lava con la mezcla
éter isopropílico -éter etílico (1-1) y después con éter
isopropílico. Se seca bajo vacío obteniéndose 300 mg del
producto esperado. P. F. = 190°C.

5 Espectro UV (etanol, ácido clorhídrico N/10)

$$\text{max } 260 \text{ nm } \epsilon_1^1 = 270$$

Espectro IR: (Nujol)

$$\beta\text{-lactama} = 1774 \text{ cm}^{-1}$$

$$\text{N}_3 = 2104 \text{ cm}^{-1}$$

10 Espectro de RMN = / $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ / ppm

6,83 protón en 5 del tiazol.

El ácido 2-(2-tritilaminoetoxiimino)-2-(2-tritila
mino-tiazol-4-il)-acético, isómero sin, utilizado a partir
del ejemplo 5 ha sido preparado como sigue:

15 a) Ester etílico del ácido 2-(2-bromoetoxiimino)-2-(2-tri-
tilamino-tiazol-4-il)acético, isómero sin.

Se introduce bajo atmósfera inerte una mezcla de
4,94 g de clorhidrato del éster etílico del ácido 2-hidro-
xiimino-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acético, isómero sin
20 en 10 cm³ de dimetilformamida y se introducen a temperatura
ambiente en 3 minutos, 4,14 g de carbonato de potasio. Se
agita 20 minutos a 20°C y se añaden 8,65 cm³ de 1,2-dibro-
moetano. Se agita 30 horas y se vierte en un medio que com-
prende 100 cm³ de agua destilada y 20 cm³ de cloruro de me-
25 tileno, se decanta, se reextrae con cloruro de metileno, se

1 lava con agua destilada, se vuelve a extraer, se secan las
soluciones orgánicas, se filtran con succión, se lava y se
destila hasta sequedad. Se obtiene el producto bruto que se
5 cromatografía sobre sílice eluyendo con benceno con 5% de
éter. Se recoge una primera fracción que se recristaliza en
metanol después de disolución a 50-60°C y filtrado con suc-
ción a una temperatura entre 0 y +5°C obteniéndose 1,16 g
de producto blanco crema, P. F. = 117°C.

10 Se obtiene seguidamente una fracción homogénea de
1,258 g.

Espectro de RMN = ppm (CDCl₃)

triplete = 3,55 J = 7 H₂ $\underline{\text{CH}_2}$ Br

triplete = 4,51 J = 6 H₂ N-O-CH₂

singulete = 6,55, protón ciclo tiazólico.

15 b) 2-(2-yodoetoxiimino)2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-aceta-
to de etilo, isómero sin.

Se introducen 6 g de 2-(2-bromoetoxiimino)2-(2-tri-
tilamino-tiazol-4-il)acetato de etilo, isómero sin, prepara-
do en a) en 60 cm³ de metiletilcetona y 2,141 g de yoduro
20 de sodio. Se lleva a reflujo una hora y diez minutos. Se
evapora a presión reducida. Se recoge el residuo con 120 cm³
de cloruro de metileno y se lava cinco veces con 40 cm³ de
agua. Cada lavado se reextrae con 2 cm³ de cloruro de metile-
no, se seca la fase orgánica y se evapora hasta sequedad. A
25 la resina obtenida se le añade éter. Se seca a presión redu-

1 cida, obteniéndose 6,22 g de producto. P.F. = 110°C.

Espectro de RMN = (CDCl₃)

CH₂ I = triplete centrado en 3,31 ppm

J = 7 Hz

5 Protón en 5 del tiazol : 6,53 ppm.

c) 2-(2-tritil-amino-etoxi-imino)-2-(2-tritil-amino-tiazol-4-il)acetato de etilo, isómero sin.

Se introducen bajo atmósfera inerte, 12,2 g de 2-(2-yodoetoxiimino)-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acetato de etilo, isómero sin, preparado en b) en 80 cm³ de dimetil formamida anhidra y 12,4 g de trietilamina. Se lleva a 100°C durante 5 horas y se añaden 6,2 g de tritilamina. Se deja 7 horas a 100°C. Se lleva a temperatura ambiente, se vierte en 1.600 cm³ de agua destilada, se extrae seis veces con 250 cm³ de benceno, se lava con agua, después con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, y después con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca obteniéndose 23,5 g de una resina que se cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla benceno-éter (95-5). Se pasa seguidamente la fracción principal sobre sílice, eluyendo con cloruro de metileno puro.

20 Se obtienen 3,6 g de producto puro.

Espectro de RMN. (CDCl₃)

Protón del tiazol = 6,46 ppm

25 CH₂-NH triplete centrado sobre 2,45 ppm.

J = 5 H_z

d) Acido 2-(2-tritilamino-etoxi-imino)-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)acético, isómero sin.

Se introducen bajo nitrógeno, 2 g de éster etílico preparado en c) en 10 cm³ de dioxano y 66 cm³ de etanol absoluto. Se añaden 3 cm³ de sosa normal. Al cabo de 65 horas se filtra con succión el precipitado formado y se le lava con tres porciones de 3,5 cm³ de mezcla dioxano-etanol (1-6,6). Se obtiene una primera tanda de 1,445 g de sal de sodio.

Las aguas madres se saponifican de nuevo en condiciones idénticas conduciendo a 0,440 g de sal de sodio. Se vierten los 1,445 g de la primera tanda en 30 cm³ de agua y 30 cm³ de cloroformo y bajo agitación vigorosa, se añade ácido clorhídrico normal hasta obtención de un pH 2 (aproximadamente 1,9 cm³). Se decanta la fase orgánica, y se lava hasta neutralidad con 4 veces 10 cm³ de agua. Cada fracción de las aguas de lavado se reextrae con 3 cm³ de cloroformo. El total de la fase clorofórmica se seca y se evapora hasta sequedad. Se empasta el polvo blanco obtenido con 2 veces 2 cm³ de dicloroetano y después con dos veces 2 cm³ de éter isopropílico. Se seca bajo atmósfera reducida hasta peso constante, obteniéndose 1,202 g de producto. P.F. = 176°C con descomposición.

La segunda fracción de 0,440 g se trata de la mis

1 ma manera obteniéndose 0,325 g del producto esperado.

P.F. = 176°C con descomposición.

Se obtienen en total 1,527 g del producto. P.F. = 176°C.

5 Espectro de RMN. (CDCl₃)

6,65 ppm. protón en 5 del tiazol

2,95 ppm. CH₂-N.

El 3-azidometil-7-amino-cef-3-em-4-carboxilato de benzhidrido ha sido preparado como sigue:

10 Se agita 4 horas a temperatura ambiente una mezcla de 3,5 g de difenildiazometano, 5 g de sulfato de sodio anhidro, 16 cm³ de cloruro de metileno seco y 3 g de ácido 3-azidometil-7-amino-cef-3-em-4-carboxílico y 4,5 cm³ de metanol.

15 Se filtra con succión el material insoluble y se lava cuatro veces con un total de 50 cm³ de la mezcla éter-cloruro de metileno-metanol 20:7:2. Este filtrado se lleva hasta sequedad. Se obtienen 4,93 g de un sólido amarillo que se purifica del modo siguiente:

20 Se tritura sucesivamente con 30, 20, 20 cm³ de gasolina B (punto de ebullición 65-75°C) y después dos veces por medio de 20 cm³ de ciclohexano.

25 Se evapora hasta sequedad obteniéndose 2,16 g de producto. Estos 2,16 g son agitados una hora en dos veces con 140 cm³ en total de acetato de etilo y después se filtra

1 con succión y se lava dos veces con acetato de etilo.

Por evaporación hasta sequedad del filtrado se obtienen 1,22 g de producto. P.F. = 161°C.

Ejemplo 6: 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo

Etapa A: Pivalato de yodometilo

10 Se lleva a reflujo durante 40 minutos una mezcla de 190 mg de pivalato de clorometilo, 225 mg de yoduro de sodio y 4 ml de acetona. Se enfría, obteniéndose una suspensión que contiene el producto esperado.

Etapa B: 3-azidometil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-/(1-metil-1-metoxietoxi)/imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo, isómero sin

20 Se agita durante 10 minutos a 20°C una mezcla de 739 mg de ácido 3-azidometil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-/(1-metil-1-metoxi-etoxi)imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, 76 mg de carbonato de potasio y 3 ml de dimetil-formamida. Se enfría a una temperatura entre 0 y +5°C y se introduce lentamente la suspensión obtenida en la etapa A. Se agita a una temperatura entre 0 y +5°C durante 30 minutos y después 1 hora a 20°C. Se añade una mezcla de 40 cm³ de agua y 1,5 cm³ de ácido clorhídrico 1N, se filtra con succión el precipitado, se lava con agua, y
25 se seca obteniéndose 850 mg del producto esperado.

1 Etapa C : 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-
-il)2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de
pivaloiloximetilo.

5 Se agita durante 12 minutos a 55-60°C una mezcla
 de 753 mg de producto obtenido en la etapa B, 0,75 ml de
 ácido fórmico al 98% y 9,25 ml de ácido fórmico al 50%. Se
 concentra a una temperatura no superior a 30°C, se recoge
 con 5 ml de agua, se filtra con succión, se lava con agua y
 después con éter isopropílico, y se seca obteniéndose 481
 10 mg del producto esperado. Se cromatografía el producto so-
 bre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-
 -acetona (1:1) obteniéndose 211 mg del producto esperado.

Espectro IR (CHCl₃)

Absorción a 1791 cm⁻¹ (C = O β-lactama)

15 Absorción a 1753 cm⁻¹ (éster -O-C-O-C-)

0

Absorción a 1675 cm⁻¹ (amida)

Absorción a 1654-1636 cm⁻¹ (C=C y C=N, conjugados)

Absorción a 1609-1483 cm⁻¹ (aromáticos -NH₂ defor-

20 mación)

Espectro de RMN (CDCl₃)

1,22 ppm (t-Bu), 3,52 ppm (CH₂-S), 3,9 a 4,15 ppm
 y 4,26 a 4,5 ppm (CH₂N₃) 5 a 5,08 ppm (protón en posición
 6) 6,92 ppm (protón en 5 del tiazol - isómero sin).

25 EJEMPLO 7 : 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hi-

1 droxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de acetoxi-
metilo

Etapa A: Acetato de yodometilo

5 Se lleva a reflujo durante 40 minutos una mezcla
de 141 mg de acetato de clorometilo, 225 mg de yoduro de so-
dio y 4 ml de acetona. Se enfría obteniéndose una suspen-
sión que contiene el producto esperado.

10 Etapa B: 3-azidometil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol
-4-il)-2/(1-metil-1-metoxietoxi)imino/acetil/amino/cef-3-em
-4-carboxilato de acetoximetilo

Se opera de modo análogo al descrito en la etapa
B del ejemplo 6, partiendo de 739 mg de ácido y de la sus-
pensión obtenida en la etapa A. Se obtienen 698 mg del és-
ter esperado.

15 Etapa C: 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-
-il)-2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de
acetoximetilo

20 Se opera de manera análoga a la descrita en la
etapa C del ejemplo 6 partiendo de 695 mg del éster obteni-
do en la etapa B anterior. Se obtienen después de purifica-
ción por cromatografía, 100 mg del éster esperado.

ESPECTRO IR (CHCl₃)

Absorción general región OH/NH

Absorción a 2105 cm⁻¹ (azida)

25 Absorción a 1769 cm⁻¹ (hombro a 1746 cm⁻¹) (C=O β-lactama,

1 éster-acetato)

Absorción a 1671 cm^{-1} (amida)

Absorción a $1571\text{-}1521\text{ cm}^{-1}$ (amida II y heterociclo).

ESPECTRO DE RMN (CDCl_3)

5 2,13 ppm ($-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$), 3,55 ppm ($-\text{CH}_2-\text{S}$), 3,92 a 4,15 ppm y

4,33 a 4,56 ppm ($-\text{CH}_2-\text{N}_3$), 5,03 a 5,12 ppm (protón en posición 6), 5,91 ppm ($-\text{COOCH}_2-\text{OAc}$ y protón en posición 7), 7,03 ppm (protón en 5 del tiazol - isómero sin).

10 EJEMPLO 8: 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo

15 Etapa A: 3-azidometil-7-//2-(2-tritilaminotiazol-4-il(2-/(1-metil-1-metoxietoxi)imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de 1-acetoxietilo

20 Se agita durante 10 minutos a 20°C una mezcla de 739 mg de ácido 3-azidometil-7-//2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)2-/(1-metil-1-metoxietoxi)-imino/acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, 76 mg de carbonato de potasio y 3 ml de dimetilformamida. Se enfría la solución obtenida a una temperatura entre 0 y $+5^\circ\text{C}$ y se añade, lentamente, 0,6 g de acetato de 1-bromoetilo. Se agita durante 20 minutos a una temperatura entre 0 y $+5^\circ\text{C}$, y después una hora a 20°C . Se diluye con una mezcla de 40 ml de agua helada y 1,5 ml de ácido clorhídrico 1 N, se filtra con succión, se lava con agua y

25 se seca obteniéndose 761 mg del producto esperado.

24039

1 Etapa B: 3-azidometil-7-//2-(2-aminotiazol-4-il)-
2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxilato de 1-ace-
toxietilo

5 Se opera de manera análoga a la descrita en la fa-
 se C del ejemplo 6 partiendo de 760 mg del éster obtenido
 en la etapa A anterior. Se obtiene después de purificación
 por cromatografía 98 mg del éster esperado.

ESPECTRO IR (CHCl₃)

Absorción general región OH/NH

10 Absorción a 2104 cm⁻¹ (azida)

Absorción a 1793 y 1778 cm⁻¹ (C=O lactama)

Absorción a 1766 y 1740 cm⁻¹ (éster +OAc)

Absorción a 1675 cm⁻¹ (amida)

Absorción a 1609 cm⁻¹ (NH₂ deformación)

15 ESPECTRO UV

1) en EtOH

Max. 222 nm E₁¹ = 319 ε = 16300

Max. 259 nm E₁¹ = 229 ε = 11700

2) en EtOH, HCl N/10

20 Inf1. 216 nm E₁¹ = 247

Max. 261 nm E₁¹ = 322 ε = 16400

ESPECTRO DE RMN (CDCl₃)

1,5 a 1,58 ppm (CH₃-CH), 2,08 ppm (-O-C-CH₃), 3,92 a 4,15
 0

25 ppm y 4,33 a 4,56 ppm (-CH₂-N₃), 5,01 a 5,1 ppm (protón en

1 posición 6), 5,87 a 5,95 ppm (protón en posición 7), 6,96 ppm (protón en posición 5 del tiazol, isómero sin).

5 EJEMPLO 9: Acido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin, cristalizado

10 1 g de sal de sodio obtenida en el ejemplo 2, se disuelve en 5 cm³ de la mezcla etanol-agua (1:1) a 50°C. Se añade 0,1 g de carbón activo, se agita, se filtra con succión el carbón activo y se lava con 4 cm³ de mezcla etanol-agua (1:1). Se añade al filtrado a 50°C, 0,3 cm³ de ácido fórmico con 50% de agua, y cristaliza el ácido pretendido. Se enfría, se filtra con succión, se lava con mezcla etanol-agua (1:1) y se seca, obteniéndose 574 mg de ácido esperado.

15 ANALISIS: (Acido solvatado por 0,5 EtOH)

Calculado: % de C, 37,6; % de H, 3,4; % de N, 25,0; % de S, 14,3

Encontrado 37,7 3,7 23,9 14,3

20 EJEMPLO 10: SE HA LLEVADO A CABO UNA PREPARACION PARA INYECCION de fórmula

-sal de sodio del ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico, isómero sin 500 mg
25 - excipiente acuoso estéril c.s.p. 5 cm³

1 EJEMPLO 11: SE HA LLEVADO A CABO UNA PREPARACION PARA
INYECCION de fórmula:

-sal de sodio del ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-
 -tiazol-4-il)-2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-
 5 -carboxílico, isómero sin 500 mg
 - excipiente acuoso estéril c.s.p. 5 cm³

EJEMPLO 12: SE HA LLEVADO A CABO LA PREPARACION DE
CAPSULAS DE GELATINA que responden a la fórmula:

-sal de sodio del ácido 3-azidometil-7-//2-(2-ami-
 10 no-tiazol-4-il)2-metoxiimino-acetil/amino/cef-3-em
 -4-carboxílico, isómero sin 250 mg
 -excipiente c.s.p. una cápsula de gelatina termina
 da hasta 400 mg

EJEMPLO 13: SE HA LLEVADO A CABO UNA PREPARACION
 15 PARA INYECCION DE fórmula:

-ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-
 -2-/(2-aminoetoxi)-imino/acetil/amino/cef-3-em-
 -4-carboxílico, isómero sin, en forma de bis-tri
 fluoroacetato 500 mg
 20 -excipiente acuoso estéril, c.s.p. 5 cm³

EJEMPLO 14: SE HA LLEVADO A CABO LA PREPARACION DE
CAPSULAS DE GELATINA, que responden a la fórmula:

-ácido 3-azidometil-7-//2-(2-amino-tiazol-4-il)-
 -2-/(2-aminoetoxi)-imino/acetil/amino/cef-3-em-4-
 25 -carboxílico, isómero sin, en forma de bis-trifluo

1 roacetato 250 mg
 -excipiente c.s. para una cápsula de gelatina termi-
 nada hasta 400 mg

EJEMPLO 15: SE HA LLEVADO A CABO LA PREPARACION

5 DE CAPSULAS DE GELATINA, que responden a la fórmula:
 la:

-ácido 3-azidometil-7-//2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
 -hidroxiimino-acetil/amino/cef-3-em-4-carboxílico,
 isómero sin 250 mg

10 -excipiente c.s para una cápsula de gelatina termi-
 nada hasta 400 mg

15

20

25

24039

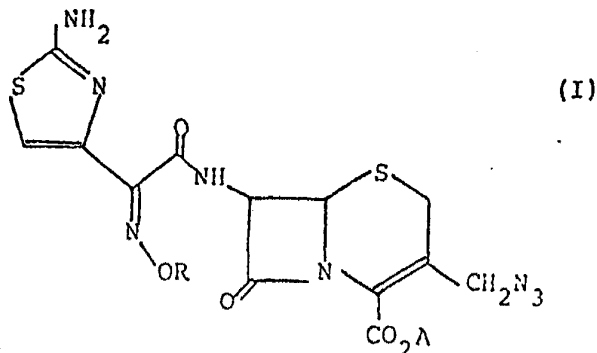
1

REIVINDICACIONES

5

1^a.- Un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 3-azidometil-7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico de fórmula general I:

10



15

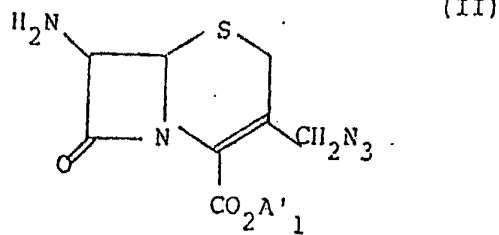
isómero sin, en la que R representa: o bien un átomo de hidrógeno; o bien un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono; o bien un radical $-(CH_2)_n-R_1$ en donde R_1 representa o un radical CO_2A' en el que A' representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio, amonio, o de una base orgánica aminada o un grupo éster fácilmente escindible, o un radical amino, y n representa un entero de 1 a 4; o bien un radical benzoilo; A representa un átomo de hidrógeno, un equivalente de metal alcalino, alcalino-térreo, magnesio, amonio o una base orgánica aminada o A representa un éster fácilmente escindible, así como de sales de los pro

20

25

ductos de fórmula I con los ácidos minerales u orgánicos, caracterizado porque se trata un producto de fórmula II:

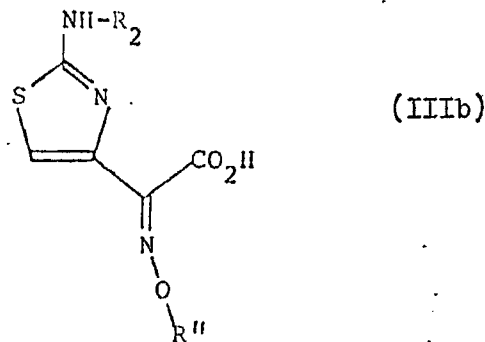
5



10

en la que A'_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo éster fácilmente eliminable, con un producto de fórmula IIIb

15



20

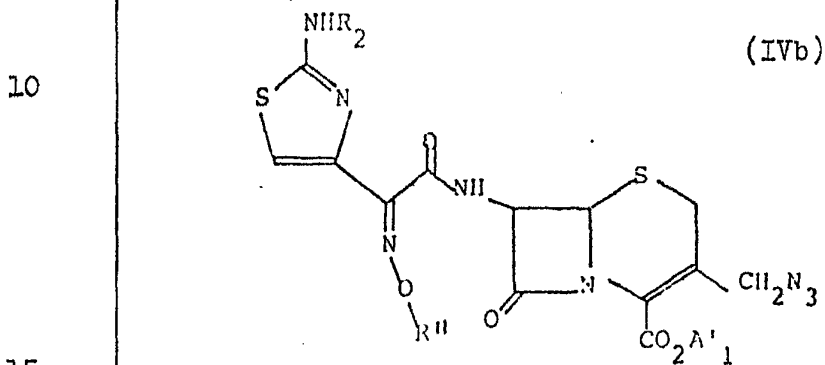
o un derivado funcional de este ácido, fórmula IIIb en la que R_2 representa un grupo protector del radical amino y R'' representa: o bien un grupo protector del radical hidroxilo; o bien un radical alcohol saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono; o bien un radical $-(CH_2)_nR'_1$ en el que R'_1 representa o un radical CO_2A'' en

25

el que A'' representa un grupo éster fácilmente eliminable,
o un radical -NH-Ra en el que Ra representa un grupo protec-
tor del radical amino, y n representa un entero de 1 a 4;

5 o bien un radical benzoilo, o bien un radical - $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} = \text{CH}_3 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$

para obtener un producto de fórmula IVb

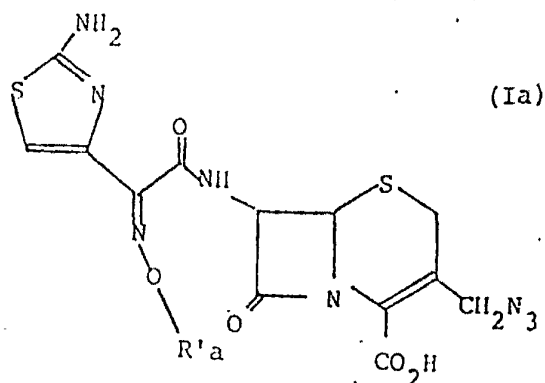


fórmula en la que A'1, R'' y R2 tienen el significado ante-
riormente indicado, producto que se trata - o con uno o va-
rios agentes escogidos entre los agentes de hidrólisis, de
20 hidrogenólisis y la tiourea cuando R'' no representa

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} - \text{CH}_3 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$ o, cuando R'' representa $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} - \text{CH}_3 \\ | \\ \text{OCH}_3 \end{array}$ por un áci-

do y eventualmente, según los valores de R2 y A'1 por un
25 agente de hidrogenólisis, por la tiourea o por dos de es-

tos agentes, para obtener un producto de fórmula Ia



5

en la que R'a representa: o bien un átomo de hidrógeno;
o bien un radical alcohilo saturado o insaturado que tiene
 a lo sumo 4 átomos de carbono; o bien un radical
 $-(CH_2)_n R'_{1a}$ en el que R'_{1a} representa o un radical $-CO_2H$,
o un radical amino, y n representa un número entero de 1 a
 4; o bien un radical benzoilo, producto de fórmula Ia que
 corresponde a un producto de fórmula I en la que A repre-
 senta un átomo de hidrógeno y R tiene el significado de

15

R'a, o, cuando R'' representa un radical $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-CH_3 \\ | \\ OCH_3 \end{array}$ y A'_{1}

20

representa un átomo de hidrógeno, se salifica eventualmente
 o se esterifica, y producto de fórmula IV b en la cual R''

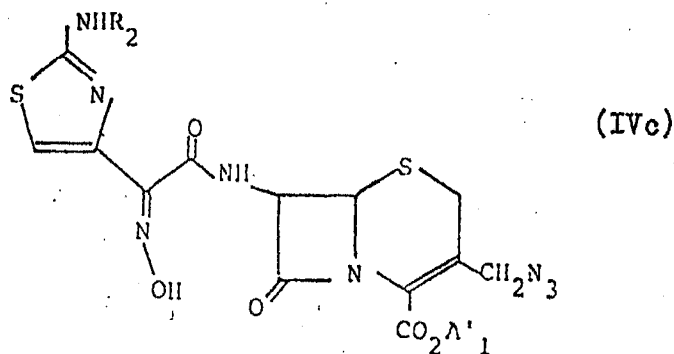
representa un radical $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-CH_3 \\ | \\ OCH_3 \end{array}$ o su sal que se trata

25

por un ácido mineral acuoso para obtener un producto de
 fórmula IV c

1

5



10

15

producto de fórmula IV c que se trata por un ácido carbo-
 xílico, por un agente de hidrogenólisis, por la tiourea o
 por dos de estos agentes según los valores de R_2 y A'_1 pa-
 ra obtener un producto de fórmula Ia tal como se ha defini-
 do antes, producto de fórmula Ia en general, o producto
 de fórmula Ia en la cual R'_a representa un átomo de hidró-
 geno, que se esterifica o salifica eventualmente según los
 métodos usuales, para obtener los otros productos de fórmu-
 la I.

20

25

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a,
 caracterizado porque para preparar productos de fórmula I
 en la que R representa un átomo de hidrógeno, un radical
 alcohol saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 áto-
 mos de carbono, un radical carboximetilo eventualmente sali-
 ficado o esterificado, un radical aminoetilo o un radical
 benzoilo, se utiliza como producto de partida un pro-
 ducto de fórmula III en el que R' representa un grupo
 protector del radical hidroxilo, un radical alcohol sa-

1 turado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono, un radical carboximetilo esterificado por un grupo éster fácilmente eliminable, un radical aminoetilo protegido por un grupo protector o un radical benzoilo.

5 3^a. - Un procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque, para preparar productos de fórmula I en la que R representa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo saturado o insaturado que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono, se utiliza como producto de partida un producto de fórmula III en el que R' representa un grupo protector del radical hidroxilo o un radical alcoholo saturado o insaturado, que tiene a lo sumo 4 átomos de carbono.

10 4^a. - Un procedimiento de preparación de nuevas oximas derivadas del ácido 3-azidometil-7-amino-tiazolil-acetamido-cefalosporánico.

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

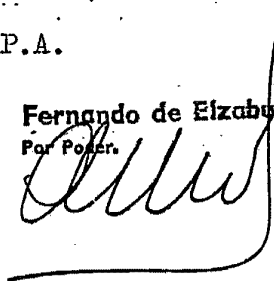
Esta Memoria consta de cincuenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

17. SET. 1979
Madrid,

P.A.

Fernando de Eizaburu
Por Poder.



25

17099
ACH/JL.