

438525

P.- 60.656

14 JUL. 1975

SB.amn.230/  
BB.24687

F.P. 27-9-76

Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SHIONOGI & CO., LTD.

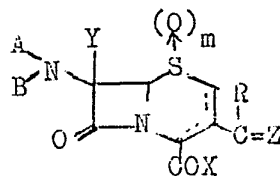
entidad japonesa

establecida en 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka,  
Japón

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR HIDRAZONAS"

Esta invención se refiere a un compuesto de cefalosporina de la fórmula siguiente:

5



(I)

10

en la que A y B son, cada uno de ellos, un hidrógeno o un grupo protector del amino; X es un hidróxido o un grupo protector del carboxi; Y es un hidrógeno, halógeno, alcohol, alcoxi o un alchilitio; R es un hidrógeno o un alcohol;

15

Z es un grupo de la fórmula  $=N-N \begin{matrix} R^1 \\ \diagdown \\ R^2 \end{matrix}$  ( en la que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan un hidrógeno,

20

un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido, un acilo orgánico, o un grupo de la fórmula  $-C \begin{matrix} M' \\ \diagdown \\ MR^3 \end{matrix}$  respectivamente, en la que M y M' son iguales o diferentes y representan un átomo de oxígeno o de azufre;  $R^3$  es un grupo hidrocarbonado;  $R^1$  y  $R^2$  pueden estar combinados entre sí, directamente o a través de un heteroátomo); m es 0 ó 1; y la línea de trazos representa la presencia de un doble enlace en la posición 2 ó 3.

25

En la fórmula anterior (I) el grupo protector del amino, representado por A ó B, puede ser un acilo, sililo,

sulfinilo, hidrocarbilo u otros grupos protectores del amino, que contengan de 1 a 20 átomos de carbono, que incluyen los grupos correspondientes de la cadena lateral de las penicilinas o cefalosporinas naturales o sintéticas.

5 El grupo acilo representado por A o B en la fórmula anterior (I) incluye un acilo inorgánico, tal como acilo carbónico (por ejemplo, alcoxicarbonilo, haloalcoxi carbonilo, aralcoxi carbonilo, ariloxi carbonilo), un acilo sulfúrico, un acilo fosfórico (por ejemplo, dialcoxifosfonilo, dialcoxitiofosfonilo, alcoxiaminofosfonilo), y otro acilo  
10 inorgánico; y un acilo orgánico, tal como alcanóilo, cicloalcanoilo, aralcanoilo, aroilo, alcoholilsulfonilo, arilsulfonilo, alcoholilfosfonilo, u otros acilos orgánicos. Estos grupos acilo pueden, cuando sea posible, ser insaturados o estar  
15 sustituidos por un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), una función nitrogenada (por ejemplo, amino, hidrazino, azido, alcoholamino, arilamino, acilamino, alcoholidenamino, acilimino, imino, nitro), una función oxigenada (por ejemplo  
20 hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, ariloxi, aciloxi, oxo), una función de azufre (por ejemplo, mercapto, alcoholiltio, aralcoholiltio, ariltio, aciltio, tioxo, sulfo, sulfonilo, sulfinilo, alcoxisulfonilo, ariloxisulfinilo), una función carbonada (por ejemplo, alcoholilo, alquenilo, aralcoholilo, arilo, carboxi, carbalcoxi, carbamoilo, alcanóilo, aroilo, aralcanoilo, ciano), una función fosforada (por ejemplo, fosfo,  
25

fósforo). A y B pueden estar combinadas entre sí formando un grupo diacilo de un ácido polibásico (por ejemplo ftalilo, piridin-2,3-dicarbonilo, maleoilo, succinilo).

5 El grupo hidrocarbonado representado por A ó B puede ser un grupo hidrocarbonado alifático fácilmente eliminable, que contenga de 1 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, alcoholo, alquenoilo, aralcoholo u otros grupos hidrocarbonados alifáticos opcionalmente interrumpidos por un heteroátomo en su núcleo principal) o un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico fácilmente eliminable (por ejemplo, fenilo, pirimidilo), pudiendo cada uno de ellos, cuando sea posible, ser insaturados o estar substituidos por un substituyente (por ejemplo, halógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre, carbono o funciones fosforadas u otros substituyentes). A y B pueden estar combinados entre sí, formando un grupo hidrocarbonado divalente (por ejemplo, alcoholeno, aralcoholeno, alcoholideno, aralcoholideno, diarilmetilideno, cicloalcoholideno) u otro grupo hidrocarbonado divalente, que puede estar interrumpido por un heteroátomo en su núcleo principal, o, cuando sea posible, estar substituido por uno de los substituyentes citados anteriormente, o tener insaturación. Siendo el grupo A un acilo y el grupo B un grupo hidrocarbonado, pueden estar combinados entre sí, con el enlace de nitrógeno en posición 7 del anillo de cefem, formando un grupo cíclico (por ejem-

10

15

20

25

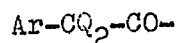
plo, un anillo 4-oxo-3-imidazolidinilo).

El sililo (por ejemplo trialcohilsililo) y el sulfenilo (por ejemplo, fenilsulfenilo, o-nitrofenilsulfenilo) representados por A ó B, son grupos convencionales protectores del amino.

5

Los grupos acilo antibacterianamente preferibles para A ó B, son:

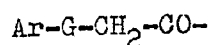
- 1) alcanoílo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono,
- 2) haloalcanoílo que contenga de 2 a 3 átomos de carbono,
- 10 3) azidoacetilo,
- 4) cianoacetilo,
- 5) grupos acilo de la fórmula siguiente:



15

en la que Q es un hidrógeno o un metilo; y Ar es un tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, fenilo, o fenilo sustituido por cloro, bromo, yodo, flúor, trifluorometilo, hidroxilo, alcoholilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, ciano o nitro,

- 20 6) grupos acilo de la fórmula siguiente:



25

en la que G es un oxígeno o un azufre; Ar es, como se ha

definido anteriormente,

7) grupos acilo de la fórmula siguiente:



5

en la que Ar es como se ha definido anteriormente; y T es  
i) amino, amonio, amino protegido por benciloxicarbonilo,  
alcoxicarbonilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono,  
ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, bencidri-  
10 loxicarbonilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarboni-  
lo, guanidilcarbamoilo, sulfo, o amino protegido en las  
formas de ftalimido, o enaminas derivadas de acetoacetato  
o de acetilacetona, ii)hidroxi o alcanoiloxi que contenga  
de 1 a 6 átomos de carbono, iii) carboxi o alcoxicarbonilo  
15 que contenga de 2 a 7 átomos de carbono, o iv) azido, cian-  
no, carbamoilo, o sulfo 8) 2-sidnon-3-alcanoilo que contenga  
de 3 a 5 átomos de carbono, 9) (tetrazol-1-il)-alcanoí-  
lo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, 10) 5-aminoadi-  
poilo, 5-aminoadipoilo protegido por alcanoiloxi que contenga  
20 de 1 a 3 átomos de carbono, o cloroalcanoilo que contenga  
de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo amino; o 5-aminoadi-  
poilo protegido por bencidrilo, 2,2,2-tricloroetilo, alco-  
hilo que contenga de 1 a 6 átomos de carbono, nitrobencilo  
o metoxibencilo en el grupo carboxi; y  
25 11) grupo diacilo derivado de un ácido carboxílico polibá-

sico que contenga de 4 a 12 átomos de carbono.

El grupo protector del carboxi, que contenga hasta 20 átomos de carbono, representado por X, puede ser una función oxigenada, tal como alcoxi que contenga de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, tricloroetoxi), aralcoxi que contenga de 7 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, benciloxi, metoxibenciloxi, nitrobenciloxi, difenilmetoxi, tritiloxi), ariloxi monocíclico o bicíclico (por ejemplo fenoxi, naftiloxi), organometaloxi (por ejemplo, trimetilestannicooxi, trimetilsililoxi), aciloxi orgánico o inorgánico que contenga de 1 a 8 átomos de carbono, metaloxi de los grupos I, II ó III de la Tabla Periódica (por ejemplo sodiooxi, potasiooxi, magnesiodioxi, aluminotrioxi), y otras funciones oxigenadas; funciones de azufre como las que forman grupos tiol, tiocarboxi o grupos similares, funciones nitrogenadas como las que forman grupos amida, hidrazida, azida o similares; y otros grupos. Estos grupos pueden, cuando sea posible, ser insaturados o estar substituidos por un substituyente indicado anteriormente (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, carbono, o funciones fosforadas, o halógenos como se ha indicado anteriormente). Entre los grupos protectores del carboxi, se prefieren los que pueden ser eliminados sin un efecto perjudicial sobre la otra parte de la molécula. Son grupos preferibles, por ejemplo, los que forman un éster haloalcohílico que contenen-

ga de 1 a 3 átomos de carbono, un éster acilalcohílico que  
contenga de 2 a 10 átomos de carbono, un éster alcoxialco-  
hílico que contenga de 2 a 8 átomos de carbono, un éster  
aciloxialcohílico que contenga de 2 a 8 átomos de carbono,  
5 un éster carbalcoxialcohílico que contenga de 3 a 8 átomos  
de carbono, un éster fenílico, un éster aralcohílico que  
contenga de 7 a 20 átomos de carbono, un éster con una oxi-  
ma que contenga de 2 a 10 átomos de carbono, una N-alcoxia-  
mida que contenga de 1 a 5 átomos de carbono, una imida  
10 con sacarina, una imida con ftalimida, una N,N'-diisobutil-  
hidrazida, sales metálicas, sales de alcoholamina que con-  
tenga de 1 a 6 átomos de carbono, o los grupos de efecto  
equivalente al de estos grupos (en la definición dada ante-  
riormente, los números de átomos de carbono especificados  
15 son para los grupos X). Los grupos X protectores del car-  
boxi, antibacterianamente preferibles, incluyen los que  
forman esteres aciloximetílicos, esteres fenacílicos, éster  
de benzaldoxima, éster de N,N-dimetilaminoetilo, sales de  
metales alcalinos, sales de metales alcalino-térreos, y  
20 otros grupos de efecto equivalente al de estos grupos.

Y puede ser un hidrógeno, un alcoxi que contenga  
de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo, metoxi, etoxi, hi-  
droximetoxi), un alcoholtilio que contenga de 1 a 3 átomos de  
carbono (por ejemplo metiltio, etiltio), un alcoholo que  
25 contenga de 1 a 3 átomos de carbono (por ejemplo, metilo,

etilo), o un halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo), entre los cuales se prefieren el hidrógeno y el metoxi.

5 Los compuestos (I) en los que m es 0, son agentes antibacterianos potentes, mientras que aquellos en los que m es 1, son útiles compuestos intermedios para la estabilización del doble enlace en la posición 3.

10 El alcohol representado por R puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, u otro alcohol de cadena recta, ramificada o cíclica, que contenga de 1 a 3 átomos de carbono. El hidrógeno es el más preferible para R, desde el punto de vista de su actividad antibacteriana.

15 Entre los dobles enlaces representados por la línea de trazos, el que está en posición 3 es preferible por su actividad antibacteriana, mientras que el que está en posición 2 es útil como compuesto intermedio para la preparación de los compuestos (I) con un doble enlace en la posición 3.

20 Es evidente que los isómeros sin- y anti- pueden ser formados alrededor del doble enlace entre el carbono y el nitrógeno, en el sustituyente en posición 3 del núcleo de cefem. La proporción de isómeros formados depende de la reacción y de los materiales de partida. En esta solicitud, ambos isómeros están representados por,  
25 o incluidos en, la misma fórmula estructural o nomenclatura.

El grupo preferible Z incluye los siguientes

grupos:

- (1) hidrazono;
- (2) 2-(o- o p-carboxifenil)hidrazono, 2-(p-alcohilsulfonil-  
5 fenil)-hidrazono, en los que dicho alcoholo contiene de 1  
a 3 átomos de carbono, 2-(p-sulfofenil)hidrazono, que pue-  
de formar una sal con un ión de metal alcalino;
- (3) 2-fenil-2-alcoholhidrazono, en el que el alcoholo con-  
tiene de 1 a 3 átomos de carbono;
- 10 (4) 2-(2-piridil)-hidrazono, 2-(tiazol-2-il)-hidrazono,  
2-(1-amino-5-mercapto-1,3,5-triazol-2-il)hidrazono, 2-(pu-  
rin-6-il)-hidrazono, 2-(4-oxoimidazolin-2-il)hidrazono;
- (5) 2-(sulfolan-3-il)hidrazono, 2-(carbalcoximetil)hidrazo-  
no, en el que el carbalcoxi contiene de 2 a 5 átomos de  
15 carbono;
- (6) (4-metil-1,4-dihidro-pirazin-1-il)imino, (2-piridon-1-  
il)imino;
- (7) 2-(alcanoil)hidrazono en el que el alcanóilo contiene  
de 1 a 4 átomos de carbono, 2-glicilhidrazono, 2-(N-ter-  
20 butoxicarbonilglicil)hidrazono, 2-(trimetilamonioacetil)  
hidrazono, 2-(piridinoacetil)hidrazono, 2-oxalil-hidrazono,  
2-(alcoxialil)hidrazono, en el que el alcoxialilo contiene  
de 3 a 6 átomos de carbono, 2-(amidoxalil)hidrazono,  
2-(hidrazinodicarbonil)hidrazono, 2-(cianoscetil)hidrazono,  
25 2-(gluconoil)hidrazono, 2-(benzoil)hidrazono, 2-(furoil)hi-

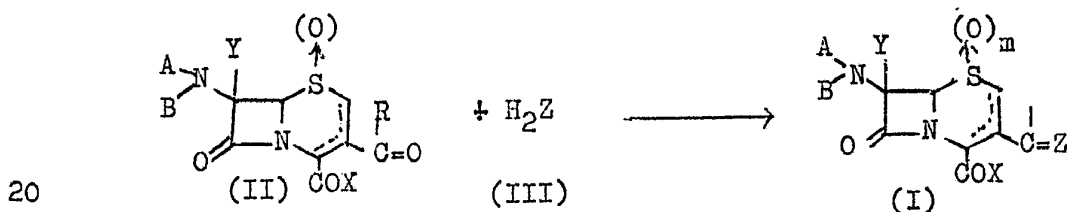
drazono, 2-(isoxazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(5-metilisoxazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(5-metil-1,2,3-tiadiazol-4-il)carbonilhidrazono;

5 (8) 2-(carbalcoxi)hidrazono, en el que el carbalcoxi contiene de 2 a 5 átomos de carbono, 2-(ditiocarbalcoxi)hidrazono, en el que el ditiocarbalcoxi contiene de 2 a 5 átomos de carbono; y otros grupos equivalentes.

10 Estos compuestos pueden ser preparados mediante las siguientes reacciones:

(1) La reacción de un oxo-compuesto (II) o de sus derivados reactivos, con un compuesto de hidrazina (III) o sus derivados reactivos, proporciona el compuesto de cefalosporina (I), como se muestra en el siguiente esquema:

15



25 en las que A, B, X, Y, Z, R, m y la línea de trazos, son como se han definido anteriormente. El compuesto (II) se puede preparar a partir del correspondiente compuesto de

3-hidroxialcohilo, mediante, por ejemplo, oxidación con trióxido de cromo. Sus derivados reactivos incluyen acetales (por ejemplo, dialcoholacetal, diacilacetal, hemiacetal, hemiacetal-lactona con el carboxi en la posición 4) y otros derivados que pueden formar una hidrazona mediante la reacción con hidrazinas. Los compuestos de hidrazina (III) son compuestos fácilmente asequibles. Los derivados reactivos de los compuestos de hidrazina (III) incluyen sales del compuesto (III) con un ácido, con derivados N-acílicos (por ejemplo, derivados alcanofílicos, derivados de acilo carbónicos), derivados de alcoholideno, derivados de aralcoholidenos, o derivados reactivos similares, que forman hidrazonas (i) mediante la reacción con los compuestos oxo (II) o sus derivados reactivos. La reacción se puede efectuar poniendo en contacto los reaccionantes, preferiblemente en un disolvente, para dar los productos deseados (I). El disolvente puede ser un hidrocarburo, un halohidrocarburo, un éter, un éster, un alcohol, un ácido carboxílico, una base, una amida, un nitrilo, un hidrocarburo nitrado, un sulfóxido, o disolventes acuosos, o sus mezclas. Son disolventes preferidos, el tetrahydrofurano, tetrahidropirano, éter dimetílico de etilenglicol, dimetilformamida, dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, agua, o sus mezclas. La reacción se puede efectuar, preferiblemente, a la temperatura ambiente, o a temperatura más

alta o más baja. El pH del medio de reacción se puede ajustar al estado neutro o débilmente ácido para una reacción rápida. Es preferible agitar y proteger de la humedad con un gas inerte, a la mezcla de reacción. Esta reacción  
5 transcurre a través de compuestos de  $\beta$ -(alfa-hidroxi-alfa-hidrazinilalcohol)cefem como intermedios. Los productos se pueden recuperar por un método convencional (por ejemplo, extracción, precipitación, adsorción, recristalización, reprecipitación, cromatografía). Cuando se obtiene  
10 el ácido libre, éste puede ser convertido en una sal por neutralización o por intercambio catiónico con una sal de un metal adecuado para la formación de sal.

(2) Cuando A o B del compuesto (I) es un hidrógeno, el amino puede ser protegido para dar el compuesto (I), en  
15 el que A o B es un grupo protector del amino, por métodos convencionales. Entre los grupos protectores del amino, se puede introducir el grupo acilo con un reactivo acilante que tenga la unidad acilo deseada, que incluye, haluros, anhídridos, ésteres reactivos, amidas reactivas,  
20 y azidas, o reactivos acilantes similares; los grupos sililo, sulfenilo o hidrocarbonados pueden ser introducidos, por ejemplo, con compuestos de halogenuros de sililo, silazanos, halogenuros de sulfenilo, hidrocarburos halogenados, aldehidos, cetonas o reactivos similares. En estos  
25 casos, el grupo -NAB puede ser activado previamente en for-

ma de iminohalogenuros, iminoéteres, isocianatos, o formas similares.

5 (3) El compuesto (I) en el que A o B es un grupo protector del amino, puede ser desprotegido para dar un compuesto (I) en el que A o B es un hidrógeno. Los métodos para eliminar la protección incluyen la acción de reactivos formadores de ión carbonio, ácido, halogenuros de ácido, ácido para-toluensulfónico, hidrazina, y pentacloruro de fósforo, seguidos por alcoholes y ácidos, para los grupos  
10 acilo; hidrogenación catalítica o metales reductores con ácido, para el benciloxicarbonilo o los haloalcoxicarbonilos; ácidos o bases para el sililo o el sulfenilo; ácidos, hidrogenación catalítica, o reactivos de reducción hidrogenolítica para los aralcohilo, 1-alcoholeno, alcoholilideno o aralcoholilideno; respectivamente de acuerdo con  
15 métodos convencionales.

(4) El compuesto (I) en el que X es un hidroxí, puede ser protegido para dar un compuesto (I), en el que X es un  
20 grupo protector del carboxí. Los métodos para proteger incluyen la esterificación con alcoholes o fenoles o con sus derivados reactivos, compuestos diazoicos, compuestos halogenados, un éster reactivo, una amida reactiva, o reactivos esterificantes similares; la formación de amida con compuestos de amina, compuestos de hidrazina, amidas  
25 reactivas, o reactivos de amidación similares; la formación

de sal a partir de un ácido libre con una base o por intercambio de cationes con otras sales adecuadas; y el sililo o los ésteres de estaño con halogenuros de sililo, disilazanos, halogenuros de estaño, o derivados reactivos de estaño orgánicos o sililos orgánicos similares. Antes de estas protecciones, el grupo carboxi puede ser activado con reactivos formadores de halogenuros (por ejemplo, halogenuros de tionilo, trihalogenuros de fósforo, halogenuros de oxalilo), reactivos acilantes (por ejemplo, halogenuros de alcóxicarbonilo para la formación de anhídridos), reactivos de amidación (por ejemplo, carbonil-diimidazol para la formación de amidas reactivas), agentes esterificantes (por ejemplo, para-nitrofenol para la formación de éster reactivo), o reactivos similares.

(5) El compuesto (I), en el que X es un grupo protector del carboxi, pueden ser desprotegidos para dar el compuesto (I), en el que X es un hidróxido. La eliminación de las protecciones incluye los ácidos (por ejemplo, ácidos inorgánicos, ácidos sulfónicos, ácido trifluoroacético, u otros ácidos orgánicos), el agua, o la base, para los ésteres, amidas, o anhídridos; los agentes reductores (por ejemplo, el cinc y el estaño) para los ésteres de haloalcohol; los tiofenóxidos de metales alcalinos para los ésteres fenacéticos, y otros métodos convencionales de eliminar la protección para dar un grupo carboxi. Las

sales pueden ser liberadas para dar ácidos libres por la acción de un ácido que incluye las resinas cambiadoras de cationes (forma  $H^+$ ).

5 (6) El compuesto (I), en el que m es 0, puede ser tratado con un reactivo oxidante, para dar el compuesto (I), en el que m es 1. El reactivo oxidante incluye las sales inorgánicas oxidantes (por ejemplo, los peryodatos, permanganatos), los perácidos inorgánicos u orgánicos, o sus sales (por ejemplo, el ácido peryódico, el ácido crómico, 10 los ácidos peralcanoicos, los ácidos percarboxílicos aromáticos, o sus sales), las sales, ésteres o amidas de ácidos hipohalogenados, las sales de yodobenceno, los peróxidos metálicos (por ejemplo, el peróxido de níquel), el peróxido de hidrógeno, el oxígeno, el ozono, u otros 15 reactivos capaces de oxidar un sulfuro para dar un sulfóxido. Si es necesario, se pueden añadir a la mezcla de reacción reguladores, por ejemplo, isopropanol).

(7) El compuesto (I), en el que m es 1, puede ser tratado con reactivos reductores, para dar el compuesto (I) 20 en el que m es 0. El reactivo reductor incluye las sales inorgánicas reductoras (por ejemplo, tiosulfato, yoduros, sales de estaño o de hierro divalentes), trihalogenuros de fósforo, fosfinas, hidruros (por ejemplo, borohidruro de sodio), hidrógeno, u otro reactivo reductor capaz de 25 reducir los sulfóxidos para dar sulfuros, que pueda ser

utilizado mediante los métodos convencionales en la técnica.

(8) El compuesto (I), en el que el grupo A, B, X o Z tiene un grupo funcional, puede ser protegido por un grupo protector adecuado para dar el compuesto (I), en el que A, B, X o Z tienen grupos funcionales protegidos. Los métodos son los convencionales en la técnica. Por ejemplo, el amino es protegido por un grupo acilo mediante un reactivo acilante (por ejemplo, halogenuros de ácido, anhídridos de ácido, azidas de ácido, amidas reactivas, ésteres reactivos), por un grupo sililo o sulfenilo, mediante compuestos de halogenuro de sililo, compuestos de disilazano, halogenuros de sulfenilo, o reactivos similares, o por un grupo hidrocarbonado, mediante compuestos insaturados, hidrocarburos halogenados, compuestos oso, u otros métodos descritos antes en el apartado (2); el hidroxilo puede ser protegido con un reactivo acilante descrito anteriormente, con un reactivo eterificante (por ejemplo, dihidropirano, 1,1-dialcoxialcanos, compuestos oso) o por otros reactivos para proteger en forma de ésteres, éteres, acetales, u otras formas protegidas; la función oxo puede ser protegida con alcoholes, hidroxilamina, reactivos acilantes, o con otros reactivos para proteger en forma de acetales, oximas, éteres enólicos, ésteres enólicos, u otras formas protegidas; el carboxi puede ser protegido con alcoholes,

con compuestos diazoicos, o con reactivos similares, para proteger en forma de ésteres, u otros métodos descritos anteriormente en el apartado (4); los grupos básicos y los grupos ácidos pueden ser protegidos con ácidos o con bases para proteger en forma de sales; o por otros métodos convencionales en la técnica.

(9) El compuesto (I), en el que los grupos A, B, X o Z tienen grupos funcionales protegidos, puede ser desprotegido para dar el compuesto (I), en el que los grupos tienen grupos funcionales. Los métodos de eliminar la protección son los convencionales en la técnica. Por ejemplo, el grupo protector del amino, a saber los grupos acilo, sililo, sulfenilo, hidrocarburo y grupos protectores del amino similares, pueden ser eliminados por hidrólisis, por hidrogenólisis, por reactivos reductores, por irradiación ultravioleta o por otros métodos, por ejemplo, los descritos en el apartado (3) anterior; los grupos protectores del hidroxilo, a saber los grupos acilo, sililo, éter o acetal, o grupos similares, pueden ser eliminados por hidrólisis, por hidrogenólisis, por reducción con cinc o con estaño, o por otros métodos; los grupos protectores del carboxilo pueden ser eliminados por hidrólisis con ácido o con base, por hidrogenólisis, por fisión reductora, por irradiación ultravioleta, o por otros métodos, por ejemplo los descritos en el apartado (5) anterior;

los éteres enólicos, los ésteres enólicos, o los acetales, pueden ser hidrolizados con un ácido o con una base; y las sales de grupos básicos o ácidos, pueden ser liberadas por neutralización. Las reacciones (2) a (9) se pueden efectuar, generalmente, a una temperatura comprendida entre -50°C y 100°C, si es necesario en presencia de un reactivo ácido, básico o de condensación y, preferiblemente, en disolventes convencionales.

Los productos de las reacciones pueden ser aislados y purificados mediante extracción, concentración, precipitación, adsorción, lavado, reprecipitación, recristalización, cromatografía, liofilización, reparto en contracorriente o por otros métodos convencionales.

Los compuestos (I) preparados mediante esta invención, son compuestos nuevos utilizables como agentes antibacterianos o como sus compuestos intermedios. Por ejemplo, el compuesto (I) en el que A es arilacetilo, B es un hidrógeno, X es un hidroxilo, Y y R son hidrógenos, m es 0, la línea de trazos muestra la presencia de un doble enlace en la posición 3, y Z es el grupo =N-NHR<sup>4</sup> (en el que R<sup>4</sup> es un acilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, alcanóilo, oxalilo, alcoxalilo, o cianoacetilo; o un carboxifenilo), y sus sales de metales alcalinos, muestran una actividad antibacteriana in vitro contra el *Proteus mirabilis* o contra otras bacterias gram

negativas más potente que la cefalotina, la cefaloridina, la cefalexina y la cefazolina comerciales. Además, el compuesto (I) en el que R<sup>4</sup> es formilo, acetilo, cianoacetilo, oxalilo, o grupos similares, muestra una actividad antibacteriana in vivo más potente que la cefalotina, cefaloridina, cefalexina, cefaloglicina o cefazolina, contra el *Streptococcus pyogenes* mediante un ensayo de poder contra la infección.

Estos compuestos antibacterianos se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de enfermedades en los seres humanos, en los animales o en las plantas; o para la desinfección o prevención de la putrefacción. Para el uso en los seres humanos, estos son administrados en forma de polvos, soluciones, viales, inyecciones, cápsulas, tabletas, ungüentos o preparaciones similares que contienen de 0,01 a 100% de los compuestos, en una dosis diaria de 1 mg a 1 g por kg de peso del cuerpo.

Entre los compuestos (I), los 1-óxidos, los 2-cefem, y los ésteres usuales, son antibióticos débiles utilizables más bien como compuestos intermedios para la síntesis de los agentes antibacterianos más potentes. Además, los compuestos (I), en los que A o B son acilos orgánicos, acilos inorgánicos, o grupos feniltio, son potentes agentes antibacterianos contra las bacterias gram positivas.

Los siguientes ejemplos representan la realización actualmente preferida de esta invención, pero ha de entenderse que los ejemplos se dan a título de ilustración únicamente, y no con carácter de limitación. Los análisis elementales de los compuestos tal como se preparan, muestran una buena coincidencia con los valores calculados. DMSO representa sulfóxido de dimetilo, y EtOH representa etanol.

Ejemplo I-1

A una solución de lactona hemiacetálica del ácido 3-formil-7-acilamino-3-cefem-4-carboxílico (II) en un disolvente orgánico, se le añade, mezclando, una solución de un compuesto de hidrazina (III) y un ácido o una sal del compuesto de hidrazina (III) en agua, y se deja reaccionar a la temperatura ambiente. Los cristales obtenidos por concentración de la mezcla de reacción se recogen por filtración, se lavan con agua y con acetato de etilo o éter, y se secan, para dar el compuesto de cefalosporina (I) objeto de la invención. Cuando por concentración no se forma ninguna cantidad de sólido, o se forma sólo muy poca, la mezcla de reacción o el filtrado, concentrados, se extraen con acetato de etilo, se lavan con agua, se secan y se evaporan hasta sequedad, para dar un residuo que se tritura en éter o éter de petróleo,

para obtener el deseado compuesto de cefalosporina (I).

Las tablas muestran ejemplos de la reacción sus condiciones de reacción y las constantes físicas de sus productos, THF representa tetrahidrofurano y "on" representa reposo durante toda la noche.

5

#### Ejemplo I-2

En un procedimiento similar al del ejemplo I-1, se preparan los siguientes compuestos:

- 10 (1) Acido 3-(2-acetilhidrazono)metil-7-(2-furilamino)-3-  
cefem-4-carboxílico,  
(2) Acido 3-(2-acetilhidrazono)metil-7-fenilacetamido-3-  
cefem-4-carboxílico,  
(3) Acido 3-(2-acetilhidrazono) metil-7-ftalimido-3-cefem-  
15 -4-carboxílico,  
(4) Acido 3-(2-acetilhidrazono)-metil-7-(2,2,2-tricloroe-  
toxicarbonil)-amino-3-cefem-4-carboxílico,  
(5) Acido 3-(2-acetilhidrazono)-metil-7-benzalamino-3-ce-  
fem-4-carboxílico,  
20 (6) Acido 3-(2-formilhidrazono)-metil-7-(1-tetrazolil)-  
acetamido-3-cefem-4-carboxílico,  
(7) Acido 3-(2-etoxalilhidrazono)-metil-7-fenilglicilamino-  
-3-cefem-4-carboxílico,  
(8) Acido 3-(2-cianoacetilhidrazono)metil-7-( $\alpha$ -carboxife-  
25 nilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico,

(9) Acido 3-(2-cianoacetilhidrazono)-metil-7-mandeloilamino-3-cefem-4-carboxílico, y

(10) Acido 3-(2-propilhidrazono) metil-7-mandeloilamino-3-cefem-4-carboxílico.

5

Ejemplo I-3

A una solución de 3-formil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (155 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añade una solución de clorhidrato de carbetoximetilhidrazina (69 mg) en agua (2,5 ml), y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 2 días. Los cristales obtenidos por concentración de la mezcla de reacción, se recogen por filtración, se lavan con éter y con agua, se secan para dar 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-carbetoximetil hidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (129 mg). Punto de fusión 70-75°C. Rendimiento: 69%.

15

20

IR:  $\begin{matrix} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{matrix}$  3270, 1780, 1745, 1670; 1540  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN:  $\begin{matrix} \delta \\ \text{DMSO} \end{matrix}$  (60MHz) 1,435 (6Hz) 3H, 3,52ABc (24; 17Hz) 2H, 3,48s2H, 3,60s2H, 4,17 quintete (6Hz) 2H, 4,95d(5Hz)1H, 5,70dd(8;4Hz)1H, 6,67-7,63ml6H, 8,03s1H.

$[\alpha]_D^{24,5}$  -144° (c=0,340,  $\text{CHCl}_3$ )

25

Ejemplo I-4

A una solución de 3-formil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (155 mg) en tetrahidrofurano (15 ml), se añade a una solución de (sulfolano-3-il)-hidrazina (70 mg) y 1,5 equivalentes de ácido clorhídrico en agua (3 ml), y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 5 horas. Los cristales obtenidos por concentración de la mezcla de reacción, se recogen por filtración se lavan con éter y con agua, se secan para dar 3-(sulfolan-3-ilhidrazono)metil-7-(2-tienilacetamida)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (142 mg). Punto de fusión 117-125°C. Rendimiento 76%. IR:  $\int$  Nujol máx 3275, 1785, 1715, 1675, 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Ejemplo I-5

A una solución de lactona hemiacetálica de ácido 3-formil-7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (115 mg) en tetrahidrofurano (9 ml), se añade una solución de clorhidrato de para-carboxifenilhidrazina (84,8 mg) en agua (3 ml), y la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales obtenidos por concentración de la mezcla de reacción se recogen por filtración, se lavan con éter y con agua, y se secan para dar monohidrato del ácido 3-(2-para-carboxifenilhidrazono) metil-7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-

cefem-4-carboxílico (87 mg). Punto de fusión 156-162°C  
(descomposición). Rendimiento: 56%.

IR:  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} 3260, 1770, 1681, 1605, 1533 \text{ cm}^{-1}$ .

5 UV:  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{EtOH}} 236\text{nm} (\epsilon = 15100); 288\text{nm} (\epsilon = 6900)$ .

RMN:  $\delta_{\text{DMSO}}^{\text{DMSO}} 3,39\text{s}2\text{H}, 3,42\text{s}3\text{H}, 3,85\text{s}2\text{H}, 5,25\text{s}1\text{H},$   
6,9-7,5m3H, 8,30s1H, 9,78s1H, 12,80s1H.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -78,6^{\circ}$   
(c=0,280, DMSO).

10

#### Ejemplo I-6

A una solución de lactona hemiacetálica del  
ácido 3-formil-7-(2-tienilacetamido)-7-metoxi-3-cefem-4-  
carboxílico (115 mg) en tetrahidrofurano (9 ml), se añade  
15 una solución de acetilhidrazina (44,4 mg) en agua (3 ml),  
que contiene cloruro de hidrógeno (2 equivalentes), y  
la mezcla se mantiene a la temperatura ambiente durante  
la noche. La mezcla de reacción se concentra para dar  
materiales oleosos, que se extraen con acetato de etilo.  
20 La solución extraída se lava con agua, se seca y se evapora.  
El residuo obtenido, se tritura en éter para dar  
ácido 3-(2-acetil hidrazono)metil-7-(2-tienilacetamido)-  
-7-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (68 mg). Punto de fusión  
173-176°C (descomposición). Rendimiento 52%.

25

IR:  $\int$  Nujol máx 3260, 1788, 1714, 1675, 1597 (Shoulder),  
1535, 1525 $\text{cm}^{-1}$ . UV:  $\lambda$  EtOH máx 234nm ( $\epsilon=13400$ ); 319nm ( $\epsilon=21300$ ).

RMN:  $\int$   $\text{d}_6$ -DMSO (60MHz) 1,92s+ 2,12s3H, 3,40s3H, 3,74d(5Hz)2H,  
3,83s2H, 5,25s1H, 6,90-7,45m3H, 8,12s+8,28s1H, 9,48s1H.  
5  $[\alpha]_D^{23,5} +125^\circ$  (c=0,305, DMSO).

#### Ejemplo I-7

En un procedimiento similar al descrito en  
10 el Ejemplo I-3, se dejan reaccionar 3-formil-7-(2-vienilace-  
tamido)-2-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (104 mg)  
y acetilhidrazina (30 mg), en una mezcla de tetrahidrofu-  
rano (8 ml) y agua (1,5 ml) en presencia de ácido clorhí-  
drico (2 equivalentes) a la temperatura ambiente, duran-  
15 te la noche, para dar 3-(2-acetilhidrazono)metil-7-(2-  
tienilacetamido)-2-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo  
(95 mg). Punto de fusión 168 a 178 (descomposición);  
Rendimiento: 83%. IR:  $\int$  Nujol máx 3280, 1760, 1743, 1695,  
1667, 1697, 1677, 1538 $\text{cm}^{-1}$ . UV:  $\lambda$  EtOH máx 301nm ( $\epsilon=31700$ ).  
20 RMN:  $\int$   $\text{CDCl}_3$  (60MHz) 1,82s3H, 3,82s2H, 5,07d(4Hz)1H,  
5,40s1H, 5,50anchol1H, 6,63anchol1H, 6,83s1H, 6,88-7,58m15-  
16H.  $[\alpha]_D^{23} +416^\circ$  (c= 0,501,  $\text{CHCl}_3$ ).

25

Ejemplo I-8

En un procedimiento similar al descrito en el  
Ejemplo I-3, se dejan reaccionar 3-formil-7-(2-tienilaceta-  
mido)-3-cefem-4-carboxilato 1-óxido de difenil metilo  
5 (107 mg) y acetil hidrazina (30 mg), en una mezcla de te-  
trahidrofurano (8 ml) y agua (1,5 ml), en presencia de áci-  
do clorhídrico (2 equivalentes), a la temperatura ambiente,  
durante la noche, para dar 3-(2-acetilhidrazono)-metil-7-  
(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato 1-óxido de dife-  
10 nilmetilo (104 mg). Punto de fusión 205-214°C (descomposi-  
ción). Rendimiento: 88%.

IR:  $\nu$  Nujol máx 3270, 1787, 1722, 1675, 1690, 1530 $\text{cm}^{-1}$ .

UV:  $\lambda$  EtOH máx 329nm ( $\epsilon = 22530$ ). RMN:  $\delta$   $^d_6$ -DMSO (60MHz)

15 1,92s+2,13s3H, 3,88 s2H, 5-05d(4Hz)1H, 5,98ad(4;9Hz)1Hm  
6,82-7,72m14H, 8,37s+8,52s2H, 11,45d(9Hz)1H.  $[\alpha]_D^{23} -234^{\circ}$   
( $c=0,487$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Ejemplo I-9

20 En un procedimiento similar al descrito en el  
Ejemplo I-3, se dejan reaccionar 3-formil-7-(2-tienilce-  
tamido)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (104 mg)  
y acetilhidrazina (30 mg), en una mezcla de tetrahidrofu-  
rano (8 ml) y agua (1,5 ml), en presencia de ácido clorhí-  
drico (2 equivalentes), a la temperatura ambiente, durante  
25 la noche, para dar 3-(2-acetilhidrazono)metil-7-(2-tienil-

acetamido)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (101 mg). Punto de fusión 130-138°C. Rendimiento 88%.

IR:  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx} \end{array} \right\} 3250, 1782, 1715, 1670, 1597, 1535 \text{ cm}^{-1}$ .

UV:  $\left. \begin{array}{l} \text{EtOH} \\ \text{máx} \end{array} \right\} 327\text{nm} (\epsilon = 24000)$ . RMN:  $\left\{ \text{CDCl}_3 \text{ (60MHz)} \right.$

5 220s3H, 3,72ABc(39;18Hz)2H, 3,82s2H, 5,00d(5Hz)1H,

5,87dd (9;5Hz)1H, 6,77-7,58m15H, 8,05s1H, 9,65s1H,

$[\alpha]_D^{23} -258^\circ$  (c=0,493, CHCl<sub>3</sub>).

#### Ejemplo II-1

- 10 Una solución (2 ml) de cloruro de 2-tienilacetilo, preparada a partir de ácido 2-tienilacético (78 mg) y cloruro de tionilo (0,05 ml) en cloroformo, se añade, gota a gota, a una solución de ácido 7-amino-3-
- 15 (2-etoxialil hidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxílico (171 mg) y trietilamino (0,14 ml) en cloroformo (2 ml) y la mezcla se agita durante una hora. El residuo obtenido por concentración de la mezcla de reacción se disuelve en una mezcla de agua y éter. La capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 10% hasta pH 1,5, y
- 20 se extrae con acetato de etilo. La solución extraída se lava con agua y se seca, y se concentra. El residuo obtenido se cristaliza en una mezcla de éter y acetato de etilo para dar monohidrato del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-etoxalilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxílico
- 25 (196 mg). Punto de fusión 134-137°C (descomposición). Rendimiento: 84%.

### Ejemplo II-2

Un anhídrido mixto, preparado a partir de ácido 2-tienilacético (78 mg), cloroformiato de isobutilo (0,07 ml), y trietilamina (0,08 ml), se añade a una solución de ácido 7-amino-3-(2-acetilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxílico (124 mg) y trietilamina (0,07 ml) en tetrahidrofurano (6 ml), enfriando con hielo. Después de dejar en reposo durante 6 horas a la temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y agua. La capa acuosa se lava con una pequeña cantidad de acetato de etilo, se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico, y se extrae con acetato de etilo. La solución extraída se seca y se evapora. El residuo obtenido se tritura en éter para dar monohidrato del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetilhidrazono)metil-3-cefem-4-carboxílico (121 mg). Punto de fusión 184-190°C (descomposición). Rendimiento: 65%.

### Ejemplo II-3

Una solución de 2-tienilacetato de 2,4-dinitrofenilo (preparada a partir de ácido 2-tienilacético (31 mg), 2,4-dinitrofenol (40 mg) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (36 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml)) en cloroformo (0,2 ml), se añade a una solución de ácido 7-amino-3-(2-formilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxílico (40 mg)

y trietilamina (0,09 ml) en cloroformo (0,5 ml). Al cabo de 15 horas de agitación, se concentra la mezcla de reacción para dar un residuo que se disuelve en agua, se lava con acetato de etilo, se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico, y se extrae con acetato de etilo. El extracto seco se concentra. El residuo obtenido se tritura en éter para dar monohidrato del ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-formilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxílico (52 mg). Punto de fusión 150 a 160°C (descomposición). Rendimiento: 72%.

#### Ejemplo II-4

A una solución de 7-amino-3-(2-piridil)-hidrazonometil-3-cefem-4-carboxílico (106 mg) y trietilamina (51 mg) en sulfóxido de dimetilo (0,5 ml), se añade N-carbetoxiftalimida (80 mg), y la mezcla se agita durante 24 horas. La mezcla de reacción acidificada hasta pH 2 con ácido clorhídrico, se agita con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se satura con sulfato sódico y se extrae con acetato de etilo. La solución extraída y seca se concentra para dar un residuo, que se tritura en éter para dar ácido 7-ftalimido-3-(2-piridil)-hidrazono-metil-3-cefem-4-carboxílico (106 mg). Rendimiento 71%.

Ejemplo II-5

5 A una solución de 7-amino-3-(2-etoxalilhidra-  
zono)metil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (127  
mg) y ácido 2-tienilacético (36 mg) en tetrahidrofurano  
y se añade N,H'-díciclohexilcarbodiimida (54 mg)  
y se agita durante 4 horas. El precipitado separado se  
retira por filtración y se concentra para dar un residuo,  
que se extrae con cloruro de metileno. La solución ex-  
traída se concentra y se tritura en una mezcla de éter  
10 y acetato de etilo, para dar 7-(2-tienilacetamido)-3-  
(2-etoxialilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxilato de  
difenilmetilo (112 mg). Rendimiento: 71%.

Ejemplo II-6

15 Los compuestos preparados por los procedi-  
mientos de los Ejemplos I-1 a 9 se pueden preparar por  
métodos similares a los de los Ejemplos II-1 a 5.

Ejemplo III-1

20 A una solución de 3-(2-acetilhidrazono)metil-  
-7-(orto-nitrofenilsulfenil)amino-3-cefem-4-carboxilato  
de sodio (100 mg) en 75% de dioxano (5 ml), se añade  
ácido clorhídrico y yoduro potásico hasta ajustar a pH  
3, y el yodo que se separa se valora con tiosulfato só-  
25 dico. La mezcla de reacción se acidifica hasta pH 1,5

con ácido clorhídrico, se lava con éter, se neutraliza y se extrae con acetato de etilo. La solución extraída se lava con agua, se seca y se evapora, para dar ácido 7-amino-3-(2-acetilhidrazono)metil-3-cefem-4-carboxílico.

5

Ejemplo IV-1

A una solución de ácido 3-(2-acetilhidrazono metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (65 mg) en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, se añade una solución de difenildiazometano en éter de petróleo, y se mantiene la mezcla a la temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentra para dar un residuo que se disuelve en acetato de etilo y se diluye con éter. Los cristales separados se recogen por filtración, se lavan con éter y se secan, para dar 3-(2-acetilhidrazono)-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (87 mg). Punto de fusión 130 a 138°C. Rendimiento: 78%.

De una manera similar a la descrita anteriormente, se esterifica ácido 3-(2-acetilhidrazono)-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico 1-óxido, para dar el correspondiente éster difenil metílico.

Ejemplo V-1

A una solución de 3-(2-carbetoximetilhidrazono)-

metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
nilmetilo (108 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se añade  
anisol (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml), y se  
5 mantiene la mezcla a 0°C durante 2 horas. La mezcla de  
reacción se concentra para eliminar cloruro de metileno y  
ácido trifluoroacético, y el residuo obtenido se diluye con  
éter. Los cristales separados se recogen por filtración  
para dar ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-carbetoximetil-  
hidrazono)metil-3-cefem-4-carboxílico (61 mg). Punto de  
10 fusión 126 a 135°C (descomposición). Rendimiento: 77%.  
IR:  $\nu$  Nujol máx 3270, 1795, 1745, 1665, 1605, 1540  $\text{cm}^{-1}$ .  
UV:  $\lambda$  <sup>EtOH</sup> máx 345nm ( $\epsilon = 12000$ ).

15

Ejemplo V-2

A una solución de 3-(sulfolano-3-il-hidrazono)-  
metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxilato de dife-  
nilmetilo (122 mg) en cloruro de metileno (2 ml), se aña-  
de anisol (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml), y  
20 se mantiene la mezcla a 0°C durante 2 horas. La mezcla  
de reacción se concentra para eliminar cloruro de metile-  
no y ácido trifluoroacético y el residuo obtenido se di-  
luye con éter. Los cristales separados se recogen por fil-  
tración, se lavan con acetato de etilo y con agua, y se  
25 secan para dar ácido 3-(sulfolan-3-ilhidrazono)-metil-7-

(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (110mg). Punto de fusión 140-150°C (descomposición). Rendimiento: 91%.

IR:  $\int$  Nujol máx 3500, 3280, 1790, 1660, 1605, 1530cm<sup>-1</sup>.

UV:  $\int$  <sup>EtOH</sup> máx 228nm ( $\epsilon$  =15250); 317nm ( $\epsilon$  =7600); 400nm ( $\epsilon$  =3700).

5 RMN:  $\int$  <sup>d<sub>6</sub>-DMSO</sup> 3,0-4,4m8H, 3,83s2H, 5,20d(5Hz)1H, 5,97dd(8;5Hz)2H, 6,77-7,60, 8,00s1H, 9,13d(8Hz)1H.

$[\alpha]_D^{25} + 107^\circ$  (c=0,303, DMSO).

#### Ejemplo VI-1

10 A una solución de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetilhidrazono)-metil-2-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (188 mg) en cloruro de metileno (4 ml), se añade, gota a gota, una solución de ácido metacloroperbenzoico (60 mg) en una mezcla de cloruro de metileno (0,6 ml)

15 e isopropanol (0,6 ml). Al cabo de 1 hora se diluye la mezcla de reacción con cloruro de metileno y éter de petróleo. El precipitado separado se recoge por filtración se lava con cloruro de metileno y se seca, para dar 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetilhidrazono)-metil-3-cefem-4-

20 carboxilato 1-óxido de difenilmetilo (184 mg). Punto de fusión 205-214°C (descomposición). Rendimiento: 95%.

En un método similar al descrito anteriormente, se oxida 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo con ácido meta-

25 cloroperbenzoico, para dar un compuesto idéntico al compues-

to preparado por el método descrito anteriormente.

#### Ejemplo VI-2

Una solución acuosa de ácido peryódico 0,25  
5 M (2,5 ml) diluida con un tampón de fosfato (pH 6; 3,8 ml),  
se añade a una solución de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-formilhidrazono)metil-3-cefem-4-carboxilato de difenil metilo (183 mg) en dioxano (8 ml), y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reac-  
10 ción evaporada para eliminar el dioxano, se extrae con acetato de etilo. La solución extraída se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo obtenido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter, que da 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-formilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxilato 1-óxido de difenilmetilo (113 mg). Rendimiento:  
15 60%.

#### Ejemplo VII-1

A una solución de dihidrato de cloruro estannoso (112 mg) y 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-acetilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxilato-1-óxido de difenilmetilo (145 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añade cloruro de acetilo (0,18 ml) enfriando con hielo. Después de  
20 agitar durante 2 horas, se diluye la mezcla de reacción con agua con hielo y se extrae con acetato de etilo. La  
25

solución extraída, lavada con una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y con agua, y secada, se concentra para dar un residuo que se tritura en una mezcla de acetato de etilo y éter. El precipitado separado se recoge  
5 por filtración y se seca para dar 7-(2-tienilacetamido)-  
-3-(2-acetilhidrazono)-metil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo (118 mg). Punto de fusión 130 a 138°C. Rendimiento: 84%.

10 Ejemplo VIII-I

A una solución de ácido 3-hidrazonometil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (93 mg) en una mezcla de anhídrido acético (0,5 ml) y piridina (0,2 ml), se mantiene a la temperatura ambiente durante 45 horas.  
15 La mezcla se diluye con éter. El precipitado obtenido se recoge por filtración y se seca para dejar monohidrato de ácido 3-(2-acetilhidrazono)metil-7-(2-tienilacetamido)-  
-3-cefem-4-carboxílico (101 mg). Punto de fusión 184 a 190°C (descomposición). Rendimiento: 96%.

20

Ejemplo IX-1

A una solución de ácido 3-(2-terbutoxicarbonilhidrazono)-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (247 mg) en cloruro de metileno (1 ml) se añade anisol (0,6 ml) y ácido trifluoroacético (0,6 ml), y se man-  
25

tiene la mezcla a la temperatura ambiente durante una hora. Después de eliminar ácido trifluoroacético y cloruro de metileno, se diluye la mezcla de reacción con éter. Los cristales separados se recogen por filtración y se secan para dar ácido 3-hidrazonometil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico con un rendimiento casi cuantitativo. Punto de fusión 164 a 169°C. (descomposición).  
IR:  $\nu_{\text{máx}}$  Nujol 3260, 1787, 1657, 1542  $\text{cm}^{-1}$ . UV:  $\lambda_{\text{máx}}$   $\text{CH}_2\text{CH}$   
230,5nm ( $\epsilon=12900$ ); 304nm ( $\epsilon=6900$ ); 402nm ( $\epsilon=12400$ ).  
10 RMN:  $\delta_{\text{DMSO}}^{\text{d}_6}$  (60MHz) 3,79s2H, 3,84d(12Hz)2H, 5,20d(5Hz)1H, 5,84dd(8;5Hz)1H, 6,8-7,5m3H, 7,55s+7,78s1H, 9,12d(8Hz)1H.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23,5} + 66,2^\circ$  (c=0,5022, DMSO).

#### Ejemplo IX-2

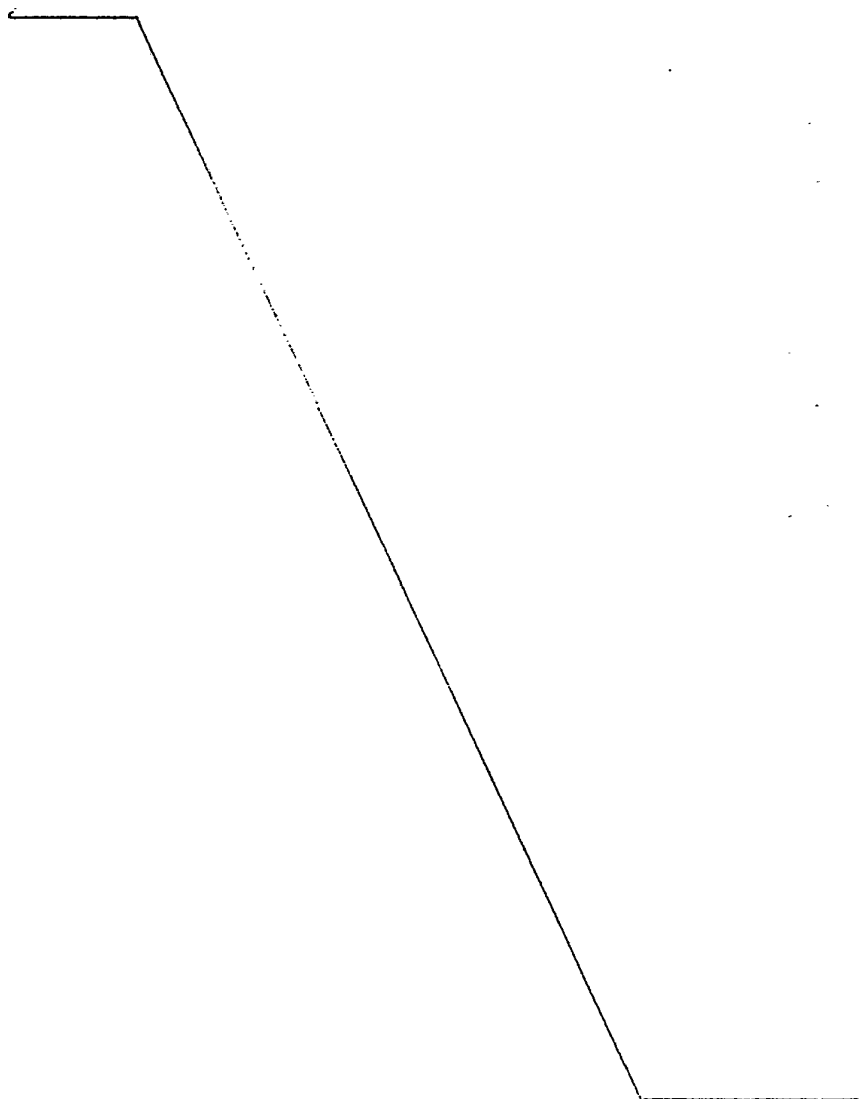
15 Una solución de ácido 3- $\gamma$ -2-(N-ter-butoxicarbonilglicil)-hidrazono7metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (120 mg) en una mezcla de anisol (0,6 ml) y ácido trifluoroacético (1,2 ml) se mantiene a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentra para eliminar ácido trifluoroacético, y el residuo obtenido se diluye con éter. Los cristales separados se lavan con éter y con agua y se secan para dar ácido 3-(2-glicilhidrazono)-metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico (60 mg). Punto de fusión 204 a 209°C. (descomposición).  
20 Rendimiento: 62%.

IR:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3260, 1767, 1660, 1600, 1585 $\text{cm}^{-1}$ .

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$  235nm; 316nm (saturated solution).

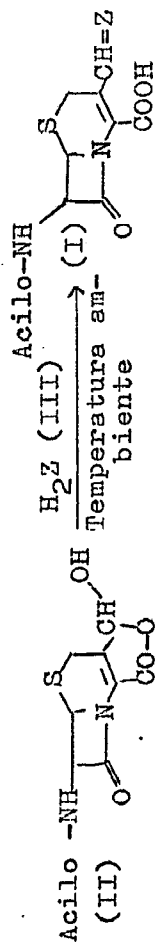
RMN:  $\delta_{\text{C}}^{-\text{SMSO}}$  3,58s2H, 3,9dd2H, 5,17d(4Hz)1H, 5,75dd(8;  
4Hz)1H, 6,80-7,47m3H, 8,20s1H, 9,13d(8Hz)1H.

5.


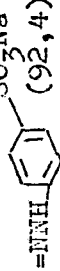
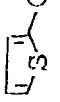

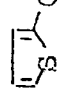

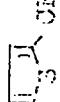
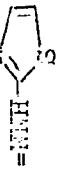

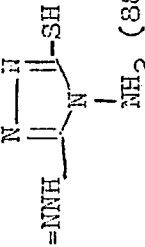
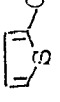
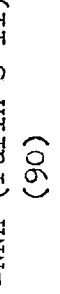
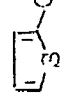
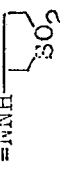
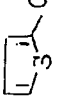
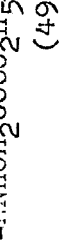



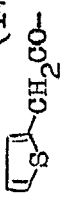
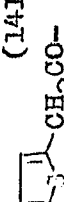
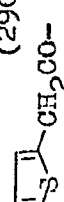
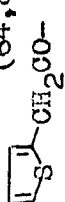
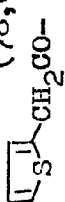

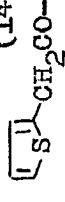

5-7-75













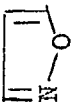
-38-

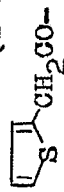
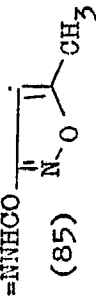
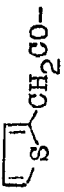
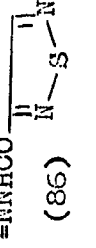
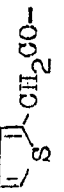
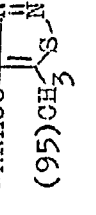
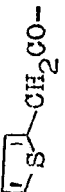
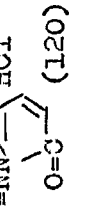
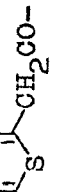
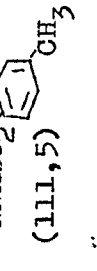

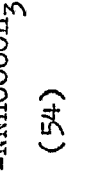
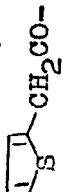
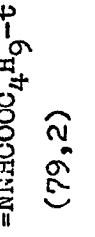


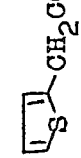
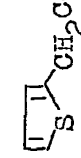

Nº	Acilo (II) (ME)	=Z (III) (ME)	Disolvente (ml)	Acido (equivalente)	Tiempo de reacción (horas)	I	
						Rendimiento (mg)	obtenido (%) Nº.
1	(141)	=NH <sub>2</sub>	THF+H <sub>2</sub> O	HCl (30)	2	126	86 1
2	(141)	=NH-	THF+H <sub>2</sub> O	HCl (65)	2	140	79 2
3	(141)	=NH-	THF+H <sub>2</sub> O	HCl (73,2)	on	112	61,5 3
4	(141)	=NH-	THF+H <sub>2</sub> O	HCl (91)	3	168	86 4
5	(141)	HOOC-	THF+H <sub>2</sub> O	HCl (112,5)	2,5	150	77 5
6	(143)	=NH-	THF+H <sub>2</sub> O	HCl (113)	5	152	73 6



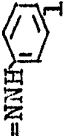









Nº	(II)	(III)	Disolvente (ml)	Acido (equi- valente)	Tiempo de reacción (horas)	I	
	Acillo (mg)	=Z (mg)				Rendimiento (mg)	obtenido (%) Nº.
7	 (141)	 (92,4)	THF+H <sub>2</sub> O 12+8,7	CH <sub>3</sub> COOH 1,1	2,5	185	85 7
8	 (141)	 (109)	THF+H <sub>2</sub> O 12+5	-----	48	88	50 8
9	 (142)	 (118)	THF+H <sub>2</sub> O 14+2,5	-----	3	74	40 9
10	 (141)	 (59)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4,6	HCl	on	138	77 10
11	 (142)	 (88)	THF+H <sub>2</sub> O 14+7,3	HCl	4	134	70 11
12	 (141)	 (90)	THF+H <sub>2</sub> O 14+3,1	HCl	21	113	58 12
13	 (141)	 (64)	THF+H <sub>2</sub> O 14+3	-----	3	136	73,5 13
14	 (141)	 (49)	THF+H <sub>2</sub> O 14+4	HCl	5	153	87 14

Nº	Acilo (II) (mg)	=Z (III) (mg)	Disolvente (ml)	Acido (equi valente)	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento obtenido	
						(mg)	(%)
15	 (177)	=NNHCHO (46,6)	THF+H <sub>2</sub> O 20+3,3	HCl 1,5	2,6	33	17
16	 (141)	O " =NNHCCH <sub>3</sub> (44,4)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4,6	HCl 1,5	on	130	80
17	 (141)	=NNHCCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (53) HCl	THF+H <sub>2</sub> O 14+3,5	----	11	149	83
18	 (290)	=NNHCCH <sub>2</sub> NH (234) <sup>9</sup> COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	THF+H <sub>2</sub> O 30+1,3	HCl 1,5	1	317	74
19	 (64,8)	O " =NNHCCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (34) Cl	THF+H <sub>2</sub> O 1,5+0,3	----	1,75	64	69,4
20	 (78,6)	O " =NNHCCH <sub>2</sub> N <sup>-</sup>  (46) Cl <sup>-</sup>	THF+H <sub>2</sub> O 1,9+0,4	----	4	115	98,8
21	 (141)	=NNHCOCOK (142)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4	HCl 3	2	85	49
22	 (141)	=NNHCOCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (133) (COOH) <sub>2</sub>	THF+H <sub>2</sub> O 12+5	----	2	130	70


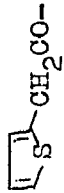
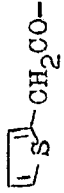
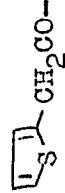

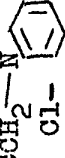

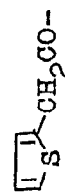
Nº	(II)		=Z	(III)		Disolvente (ml)	Acido (equi valente)	Tiempo de reacción (horas)	(I)	
	Acilo (mg)	(mg)		(mg)	Rendimiento obtenido (%)				Nº	
23		(141)	=NNHCOCNH <sub>2</sub> (61,8)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4	HCl 1,5	2	92	52,5	23	
24		(141)	=NNHCOCNHNH <sub>2</sub> (71)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4	HCl 1,5	1,5	118	65	24	
25		(141)	=NNHCCH <sub>2</sub> CN " 0 (59)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4,6	HCl	on	138	78,5	25	
26		(141)	 =NNHC (84)	THF+H <sub>2</sub> O 12+6,6	CH <sub>3</sub> COOH 1,1	1	175	80	26	
27		(70,5)	=NNHCO-  (54,5)	THF+H <sub>2</sub> O 8+2,4	HCl	5	82	87	27	
28		(70,5)	=NNHCO-  (55)	THF+H <sub>2</sub> O 8+2,4	HCl	5,5	72	77	28	
29		(143)	=NNHCO-  (76)	THF+H <sub>2</sub> O 14+2,7	HCl	2,5	130	71	29	
30		(142)	=NNHCO-  (76)	THF+H <sub>2</sub> O 14+0,6	HCl	2	121	66	30	

№	(II)		(III)		Disolvente (ml)	Acido (equi valente)	Tiempo de reacción (horas)	(I)		
	ACILLO (mg)	(mg)	=Z (mg)	Rendimiento obtenido (mg) (%) №						
31		(142)		(85)	THF+H <sub>2</sub> O 14+0,6	HCl 1,5	2	139	73	31
32		(141)		(86)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4,6	HCl 1,5	2,5	154	80,5	32
33		(141)		(95)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4,6	HCl 1,5	2,5	157	80	33
34		(142)		(120)	THF+H <sub>2</sub> O 14+2	-----	120	19	10	34
35		(141)		(111,5)	THF+H <sub>2</sub> O 12+4,6	HCl 1,5	28	142	68	35
36		(141)		(54)	THF+H <sub>2</sub> O 14+3	HCl 1,5	4	138	82	36
37		(141)		(79,2)	THF+H <sub>2</sub> O 14+3,6	HCl 1,5	3	152	84,5	37

N <sup>o</sup>	(II)	(III)	Disolvente (ml)	Acido (equi valente)	Tiempo de reacción (horas)	(I)	
	Acilo (mg)	=Z (mg)				Rendimiento obtenido (mg)	Rendimiento obtenido (%) N <sup>o</sup>
38	 (141)	=NNHCSSCH <sub>3</sub> (97,7)	THF+H <sub>2</sub> O 14+3,3	HCl 1,5	17	126	69 38
39	 (200)	 HI (277)	THF+H <sub>2</sub> O 17+6	----	on	190	74,5 39


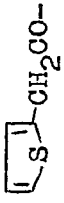
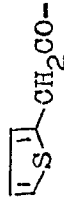
Nº.	Acilo	=Z	Punto de fusión	Espectro IR Nujol max	Espectro UV EtOH max	Espectro NMR $\delta$ <sub>C</sub> -DMSO (60 MHz)	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c)
1		=NH <sub>2</sub>	164- 169 <sup>o</sup> C (desc.)	3260, 1787, 1657, 1542.	230, 5(12900), 304(6900), 402(12400).	3, 79s2H, 3, 84d(12Hz)2H, 5, 20d(5Hz)1H, 5, 84dd (8; 5Hz)1H, 6, 8-7, 5m3H, 7, 55, 7, 78s+slH, 9, 12d (8Hz)1H.	+66, 2 <sup>o</sup> 0, 502DMSO 23, 5 <sup>o</sup> C
2			152- 156 <sup>o</sup> C (desc.)	3280, 1772, 1715, 1695, 1655, 1602, 1534.	237(15900), 366(26900). CH <sub>3</sub> OH	3, 80s2H, 3, 97ABc(32; 17Hz)2H, 5, 17d(4, 5Hz) 1H, 5, 67dd(8; 4, 5Hz)1H, 6, 8-7, 6m8H, 8, 27slH, 9, 09d(8Hz)1H, 12, 35slH.	-247, 8 <sup>o</sup> 0, 3686CH <sub>3</sub> OH 24 <sup>o</sup> C
3			175- 183 <sup>o</sup> C (desc.)	3265, 1777, 1707, 1698, 1596.	236(12600), 350(29000). CH <sub>3</sub> OH	3, 34s3H, 3, 81s2H, 4, 00 ABc(32; 17Hz)2H, 5, 18 d(5Hz)1H, 5, 69dd(8; 5, 5 Hz)1H, 6, 8-7, 5m8H, 8 8, 01slH, 9, 10d(8Hz)1H.	-151, 2 <sup>o</sup> 0, 1837CH <sub>3</sub> OH 24 <sup>o</sup> C
4		=NH	170- 175 <sup>o</sup> C (desc.)	3260, 1776, 1680, 1605, 1535.	235(17400), 373(40000). CH <sub>3</sub> OH	3, 80s2H, 5, 19d(4, 5Hz)1H, 5, 70dd(8; 4, 5Hz)1H, 6, 8- 8, 0m7H, 8, 27slH, 9, 10d (8Hz)1H, 12, 70slH.	-323, 8 <sup>o</sup> 0, 3050DMSO 24, 5 <sup>o</sup> C
5			177- 180 <sup>o</sup> C (desc.)	3260, 1770, 1662, 1590, 1540, 1515.	222(23500), 375(26900). CH <sub>3</sub> OH	3, 80s2H, 8, 99ABc(36; 18 Hz)2H, 5, 21d(5Hz)1H, 5, 73dd(8; 5Hz)1H, 6, 8- 8, 0m7H, 8, 23slH, 9, 12d (8Hz)1H, 12, 98slH.	-125, 0 <sup>o</sup> 0, 0712CH <sub>3</sub> OH 24 <sup>o</sup> C
6			162- 170 <sup>o</sup> C (desc.)	3480, 3260, 1770, 1670, 1600, 1545.	235(14900), 283(7530), 378(36500).	3, 10s3H, 3, 80s2H, 5, 20 d(5Hz)1H, 5, 73dd(8; 5Hz) 1H, 6, 83-7, 90m7H, 8, 33 slH, 9, 13d(8Hz)1H, 11, 20 br1H.	-298 <sup>o</sup> 0, 288DMSO 25 <sup>o</sup> C
7			260 <sup>o</sup> C (desc.)	3380, 3240, 1763, 1665, 1601, 1540.	236(15000), 273(9500), 367(28560). CH <sub>3</sub> OH	3, 80s2H, 5, 15d(5Hz)1H, 5, 63dd(8; 5Hz)1H, 6, 85 -7, 65m7H, 8, 28slH, 9, 07 d(8Hz)1H, 12, 33slH.	-217, 1 <sup>o</sup> 0, 562DMSO 24 <sup>o</sup> C

Nº.	Acilo	=Z	Punto de fusión	Espectro IR Nujol max cm <sup>-1</sup>	Espectro UV EtOH max nm (ε)	Espectro NMR δ <sub>C</sub> -DMSO (60MHz)	[α] <sub>D</sub> (c)
8			158- 162ºc (desc.)	3180, 3100, 1782, 1655, 1610, 1541.	236(15300); 352(17600). CH <sub>2</sub> OH	3, 82s2H, 4, 00Abc(42; 18Hz) 2H, 5, 21d(5Hz)1H, 5, 74dd (8; 5Hz)1H, 6, 8-8, 25m7H, 8, 39slH, 9, 17d(8Hz)1H.	-300º 0, 4266DMSO 24, 5ºc
9			170- 208ºc (desc.)	3280, 1755, 1675, 1645, 1605, 1545, 1520.	233(11400); 364(37900).	---	---
10			178- 183ºc (desc.)	3270, 1792, 1660, 1603, 1543.	225(23000); 355(23900). CH <sub>2</sub> OH	3, 80s2H, 5, 23d(4, 5Hz)1H, 5, 79dd(8; 4, 5Hz)1H, 6, 8-7, 2 m5H, 8, 37slH, 9, 15d(8Hz) 1H.	-103, 7º 0, 3075DMSO 24ºc
11			220- 235ºc (desc.)	3260, 1780, 1717, 1667, 1640, 1550, 1495.	240(16700); 262(15800); 336(20800).	3, 58s2H, 5, 20d(5Hz)1H, 5, 57dd(8; 5Hz)1H, 6, 8- 7, 5m3H, 8, 50slH, 9, 17d (8Hz)1H, 11, 03slH.	-205º 0, 308DMSO 25ºc
12			210- 215ºc (desc.)	3240, 1770, 1685, 1660, 1595, 1535.	---	---	---
13			140- 150ºc (desc.)	3500, 3280, 1790, 1660, 1605, 1530.	228(15300); 317(7600); 400(37000).	3, 0-4, 4(8H), 3, 83s2H, 5, 20d(5Hz)1H, 5, 97m2H, 6, 77-7, 6m, 8, 00slH, 9, 13d(8Hz)1H.	+107º 0, 303DMSO 25ºc
14			126- 135ºc	3270, 1795, 1745, 1665, 1605, 1540.	345(12000).	---	---
15			150- 160ºc (desc.)	3260, 1780, 1680, 1655, 1535.	232(14300); 313(24300).	---	---

Nº	Acilo	=Z	Punto de fusión	Espectro IR Nujol $\checkmark$ máx $\text{cm}^{-1}$	Espectro UV $\checkmark$ máx $\text{nm}$ ( $\xi$ )	Espectro NMR $\delta^d$ -DMSO (60MHz)	$[\alpha]_D^{20}$ (c)
16		=NHCOCH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O 184-190°C (desc.)	3480, 3255, 1778, 1670, 1648, 1540.	233, 5(13800) 315(69300).	1, 95s+2, 13s3H, 3, 85ABC (35; 18Hz) 2H, 5, 18d(5Hz) 1H, 5, 76dd(8, 5; 5Hz) 1H, 6, 8-7, 5m3H, 8, 18s+8, 32 s1H, 9, 13d(8, 5Hz) 1H.	-116, 9° 0, 4109CH <sub>3</sub> OH 24, 5°c
17		=NHCO-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	204-209°C (desc.)	3260, 1767, 1660, 1600, 1585.	235, 316. (solución saturada)	3, 58s2H, 3, 9dd2H, 5, 17d (4Hz) 1H, 5, 75dd(8; 4Hz) 1H, 6, 8-7, 5m3H, 9, 20s 1H, 9, 13d(8Hz) 1H.	-----
18		=NHCOCH <sub>2</sub> NH O COOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	210-215°C (desc.)	3260, 1775, 1675, 1530.	234(14000), 319(23900).	1, 40s9H, 3, 83s2H, 5, 18d (5Hz) 1H, 5, 75dd(8; 5 5Hz) 1H, 6, 87-7, 60m3H, 8, 20s +8, 40s1H, 9, 12d(8Hz) 1H, 11, 42br1H.	-----
19		=NHCOCH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> O Cl	196-206°C (desc.)	3200, 1785, 1680, 1601, 1533, 1463.	235(11800) 322(17800)	-----	-109, 0° 0, 321DMSO 24, 5°c
20		=NHCOCH <sub>2</sub> N Cl- 	190-195°C (desc.)	3160, 1777, 1692, 1633, 1599, 1533.	233(15900), 319(21300).	3, 7-4, 1m4H, 5, 27d(4Hz) 1H, 5, 8-6, 2m3H, 6, 8-7, 5m3H, 8, 0-9, 3m7H, 12, 2 br-s1H.	-69, 7° 0, 294H <sub>2</sub> O 25°c
21		=NHCOCOOH	173-176°C (desc.)	3260, 1779, 1662, 1598, 1533.	235(12300) 330(20000)	3, 77s2H, 5, 18d(5Hz) 1H, 5, 75dd(8; 5Hz) 1H, 6, 75-7, 50m3H, 8, 60s1H, 9, 12 d(8Hz) 1H.	-176, 5° 0, 298DMSO 26°c
22		=NHCOCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>2</sub> O	134-137°C (desc.)	3260, 1785, 1690, 1600, 1535.	236(12100), 329(21200).	1, 28t(7Hz) 3H, 3, 77s2H, 4, 28quintete(7Hz) 2H, 5, 22 d(5Hz) 1H, 6, 60dd(8; 5Hz) 1H, 6, 85-7, 45m3H, 8, 63s 1H, 9, 12d(8Hz) 1H, 13, 95 s1H.	-155, 6° 0, 356CH <sub>3</sub> OH 24, 5°c

No	Acilo	=Z	Punto de fusión	Espectro IR Nujol $\checkmark$ máx $\text{cm}^{-1}$	Espectro UV EtOH $\checkmark$ nm ( $\epsilon$ )	Espectro NMR $\delta$ d-DMSO (60MHz)	$t_{\text{D}}$ D <sub>2</sub> O (c)
23		=NNHCOCO-NH <sub>2</sub>	190- 195°C (desc.)	3450, 3270, 1773, 1674, 1596.	232 (11500), 331 (21600).	3, 79s2H, 5, 22d(5Hz)1H, 5, 79dd(8; 5Hz)1H, 6, 9- 7, 5m3H, 8, 01d(9; 5Hz)2H, 8, 70s1H, 9, 18d(8Hz)1H, 13, 87s1H.	-228, 9 <sup>o</sup> 0, 3421CH <sub>3</sub> OH 24, 5 <sup>o</sup> C
24		=NNHCOCONHNH <sub>2</sub>	205- 209°C (desc.)	3480, 3260, 1783, 1660, 1598.	236; 341 (solución saturada)	3, 80s2H, 5, 22d(5Hz)1H, 5, 78dd(8; 5Hz)1H, 6, 85- 7, 45m3H, 8, 72s1H, 9, 17 d(8Hz)1H.	-246, 0 <sup>o</sup> 0, 4248DMSO 24, 5 <sup>o</sup> C
25		=NNHC <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN O	143- 150°C (desc.)	3270, 2260, 1783, 1692, 1602, 1532.	234 (12400), 316 (29100).	3, 80s2H, 3, 83ABC(49; 18Hz) 2H, 4, 12s2H, 5, 20d(5Hz)1H, 5, 75dd(8; 5Hz)1H, 6, 9-7, 4 m3H, 8, 20s1H, 9, 13d(8Hz) 1H, 13, 47s1H.	-107, 2 <sup>o</sup> 0, 2150CH <sub>3</sub> OH 24, 5 <sup>o</sup> C
26		HO OH   OH   -CH <sub>2</sub> OH   OH   =NNHC O	132- 138°C (desc.)	3400, 3300, 1780, 1667, 1605, 1531.	234 (11300), 319 (15800), 404 (2700).	3, 52s2H, 3, 78s2H, 5, 20d (5Hz)1H, 5, 77aa(8; 5Hz)1H, 6, 85-7, 50m3H, 8, 48s1H, 9, 13d(5Hz)1H.	-125, 4 <sup>o</sup> 0, 4270DMSO 24, 5 <sup>o</sup> C
27		=NNHCOC <sub>1</sub> O	170- 180°C (desc.)	3265, 1785, 1664, 1603, 1541.	234 (19200), 330 (27800).	3, 78s2H, 5, 22d(5Hz)1H, 5, 79dd(8; 5; 5Hz)1H, 6, 8- 8, 1m9H, 8, 44s1H, 9, 15d (8, 5Hz)1H, 10, 19s1H.	-139 <sup>o</sup> 0, 417DMSO
28		=NNHCOC <sub>2</sub> O	193- 198°C (desc.)	3283, 1779, 1695, 1652, 1639, 1592, 1531, 1504.	334 (66200)	3, 78s2H, 5, 23d(5Hz)1H, 5, 79dd(8; 5Hz)1H, 6, 8- 7, 5m3H, 7, 6-8, 0m2H, 8, 64s1H, 8, 4-8, 9m2H, 9, 16d(8Hz)1H, 10, 21s1H.	-153 <sup>o</sup> 0, 407DMSO 0, 407
29		=NNHCOC <sub>3</sub> O	160- 168°C (desc.)	3270, 1795, 1775, 1700, 1665, 1615, 1600, 1540.	240 (13560) 336 (30510)	3, 80s2H, 5, 23d(4Hz)1H, 5, 80dd(8; 4Hz)1H, 6, 63- 8, 03m6H, 8, 50s1H, 11, 70 br-s1H.	-134 <sup>o</sup> 0, 303DMSO 25 <sup>o</sup> C

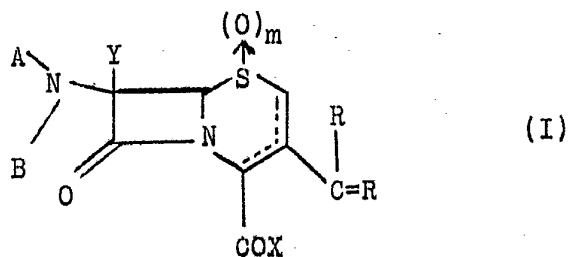
Nº.	Acilo	=Z	Punto de fusión	Espectro IR Nujol $\checkmark$ máx $\text{cm}^{-1}$	Espectro UV $\checkmark$ EtoH nm ( $\epsilon$ ) máx	Espectro NMR $\delta$ $^6\text{-DMSO}$ (60MHz)	$[\alpha]_D^{20}$ (c)
30			160- 195 $^{\circ}$ C (desc.)	3275, 1795, 1708, 1663, 1602, 1530.	235 (15300); 330 (24900).	3, 37-4, 37-2H, 3, 80s2H, 5, 23d (5Hz) 1H, 5, 80 dd (8; 5Hz) 1H, 6, 70-7, 47m 4H, 8, 63slH, 8, 77slH, 9, 13d (8Hz) 1H.	-----
31			150- 160 $^{\circ}$ C (desc.)	3425, 3260, 1805, 1785, 1723, 1660, 1595, 1530.	236 (15400); 330 (22000).	2, 48s3H, 3, 80s2H, 3, 90 ABc (32; 18Hz) 2H, 5, 20d (5Hz) 1H, 5, 78dd (8; 5Hz) 1H, 6, 63slH, 6, 80-7, 50 m3H, 8, 56slH, 9, 20d (8Hz) 1H.	-----
32			148- 153 $^{\circ}$ C (desc.)	3460, 3210, 1780, 1665, 1596, 1540, 1516.	240 (15200); 335 (24000).	3, 80s2H, 3, 95ABc (37; 17 Hz) 2H, 5, 25d (5Hz) 1H, 6, 9-7, 5m3H, 8, 73slH, 9, 17d (8Hz) 1H, 9, 27slH, 14, 12slH, 5, 80dd (8; 5Hz) 1H	-144, 1 $^{\circ}$ 0, 322DMSO 24 $^{\circ}$ C
33			195- 198 $^{\circ}$ C (desc.)	3290, 3205, 1789, 1711, 1692, 1665, 1590, 1532.	234 (16200); 333 (28800).	2, 88s3H, 3, 80s2H, 3, 93 ABc (37; 18Hz) 2H, 5, 23d (5 Hz) 1H, 5, 80dd (8; 5Hz) 1H, 6, 85-7, 50m3H, 8, 73slH, 9, 17d (8Hz) 1H, 14, 20slH.	-176, 4 $^{\circ}$ 0, 300DMSO 24 $^{\circ}$ C
34			197- 200 $^{\circ}$ C (desc.)	3250, 1780, 1708, 231 1662, 1641, 1590, 1538.	231 (16800); 302 (13800); 346 (10770).	-----	-----
35			145- 148 $^{\circ}$ C (desc.)	3200, 1784, 1662, 1596.	227, 5 (20300); 311 (18100). CH <sub>3</sub> OH	2, 40s3H, 4, 14s2H, 4, 91d (5Hz) 1H, 5, 81d (5Hz) 1H, 6, 8-7, 9m7H, 8, 13slH. (CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD)	-103, 7 $^{\circ}$ 0, 355CH <sub>3</sub> OH 23 $^{\circ}$ C
36			190- 198 $^{\circ}$ C (desc.)	3520, 3250, 3205, 1788, 1715, 1665, 1593, 1545, 1503.	233 (14900); 313 (26900).	3, 68s3H, 3, 78s2H, 3, 82ABc (32; 18Hz) 2H, 5, 18d (5Hz) 1H, 5, 75dd (8; 5Hz) 1H, 6, 78-7, 58 m3H, 8, 23slH, 9, 13d (8Hz) 1H, 11, 61slH.	-95, 5 $^{\circ}$ 1, 0105CH <sub>3</sub> OH 24 $^{\circ}$ C

Nº.	Acilo	=Z	Punto de fusión	Espectro IR Nujol máx cm <sup>-1</sup>	Espectro UV EtOH nm (ε) máx	Espectro NMR δ <sub>C</sub> -DMSO (60MHz)	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c)
37		=NNHCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	155- 180°C (desc.)	3390, 3270, 1784, 1705, 1600, 1508.	233(13700), 315(22800).	1,45s9H, 3,78s2H, 3,80ABC (3,2,18Hz)2H, 5,17d(5Hz)1H, 5,72dd(8;5Hz)1H, 6,8-7,5m 3H, 8,21s1H, 9,15d(8Hz) 1H, 10,97s1H.	-150,2° 0,9929CHCl <sub>3</sub> 24°C
38		=NNHCSC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> " S	168- 179°C (desc.)	3440, 3250, 3200, 1790, 1687, 1590, 1546, 1500.	233(12400), 291(7029), 357(38300).	2,50s3H, 3,78s2H, 5,20d (5Hz)1H, 5,75dd(8;5Hz)1H, 6,78-7,5m3H, 8,43s1H, 9,13 d(8Hz)1H.	-261° 0,336DMSO 21,5°C
39		=N-NH-C(=O)-N<N>H	184- 190°C (desc.)				

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

15 1ª.- Procedimiento para preparar hidrazonas de la fórmula siguiente:

15

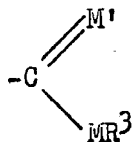


20

en la que A y B son, cada uno de ellos, un hidrógeno o un grupo protector de amino; X es un hidrógeno o un grupo protector de carboxi; Y es un hidrógeno, halógeno, alcohilo, alcoxi o un alcoholitio; R es un hidrógeno o un

25 alcohilo; Z es un grupo de la fórmula  $=N-N \begin{matrix} / & R^1 \\ & \\ \backslash & R^2 \end{matrix}$  (en la

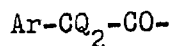
que  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y representan un hidrógeno, un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un acilo orgánico, o un grupo de la fórmula



respectivamente, en la que M y M' son igua-

les o diferentes y representan un oxígeno o un azufre;  $R^3$  es un grupo hidrocarbonado;  $R^1$  y  $R^2$  pueden estar combinados entre sí, directamente o a través de un heteroátomo); m es 0 ó 1; y la línea de trazos muestra la presencia de un doble enlace en la posición 2 ó 3; pudiendo ser también los valores de los símbolos A, B, X, Y, R, Z y m los siguientes: (a) A es un hidrógeno y B es un grupo acilo seleccionado de entre: 1) alcancóilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, 2) halogencalcancóilo que contiene de 2 a 3 átomos de carbono, 3) azidoacetilo, 4) cianoacetilo, 5) grupo acilo de la fórmula siguiente:

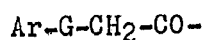
15



20

en la que Q es un hidrógeno o metilo; y Ar es un tieni  
lo, furilo, pirrolilo, piridilo, fenilo, o fenilo sustituido por cloro, bromo, yodo, flúor, trifluorometilo,  
25 hidroxilo, alcoholilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbo

no, alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, ciano o nitro, 6) grupos acilo de la fórmula siguiente



en la que G es un oxígeno o un azufre; Ar es como se ha definido anteriormente, 7) grupos acilo de la fórmula siguiente:



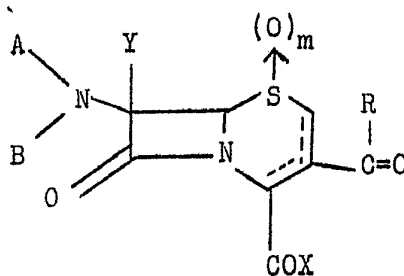
en la que Ar es como se ha definido anteriormente; y T es i) amino, amonio, amino protegido por benciloxicarbonilo, alcoxicarbonilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, bencildriloxicarbonilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, guanidilcarbamoilo, sulfo, o amino protegido en las formas de ftalimido, o enaminas derivadas de acetoacetato o acetilacetona, ii) hidroxi o alcoiloxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, iii) carbonilo o alcoxi carbonilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o iv) azido, ciano, carbamoilo, sulfo, 8) 2-sidnon-3-alcanoilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, 9) (tetrazol-1-il)-alcanoilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y 10) 5-aminoadipoilo, 5-aminoadipoil-

lo protegido por alcanóilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o cloroalcanóilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo amino; o 5-aminoadipoílo protegido por bencidrilo, 2,2,2-tricloroetilo, alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, nitrobencilo o metoxibencilo en el grupo carboxi; o en el que A y B combinados entre sí representan: el grupo diacilo derivado de un ácido carboxílico polibásico que contiene de 4 a 12 átomos de carbono; (b) X es un benci  
15 driloxi, para-nitrobenciloxi, hidroxiloxi, o metal alcalino-oxi; (c) Y es un hidrógeno o un metoxi; (d) R es un hidrógeno o un metilo; (e) m es cero; (f) Z es un grupo hidrazino seleccionado de entre: (1) hidrazono; (2) 2-(orto- ó para-carboxifenil) hidrazono, 2-(para-  
15 alcohol-sulfonilfenil)hidrazono, en el que dicho alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono, 2-(para-sulfonil)hidrazono, que puede formar una sal con un ión de metal alcalino; (3) 2-fenil-2-alcoholhidrazono, en el que el alcoholo contiene de 1 a 3 átomos de carbono;  
20 (4) 2-(2-piridil)hidrazono, 2-(tiazol-2-il)hidrazono, 2-(1-amino-5-mercapto-1,3,5-triazol-2-il)hidrazono, 2-(purin-6-il)hidrazono, 2-(4-oxoimidazolin-2-il)hidrazono; (5) 2-(sulfolan-3-il)hidrazono, 2-(carbalcoximetil) hidrazono, en el que el carbalcoxi contiene  
25 de 2 a 5 átomos de carbono; (6) (4-metil-1,4-dihidro-

-pirazin-1-il) imino, (2-piridon-1-il)imino; (7)  
2-(alcanoil)hidrazono en el que el alcanóilo con-  
tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 2-glicilhidrazo  
no, 2-(n-ter-butoxicarbonilglicil)hidrazono, 2-(tri  
5 metilamonioacetil)hidrazono, 2-(piridinio-acetil)  
hidrazono, 2-oxalilhidrazono, 2-(alcoxalil)hidra  
zono, en el que el alcoxalil contiene de 3 a 6 átomos  
de carbono, (2-amidosalil)hidrazono, 2-(hidrazinodi  
carbonil)hidrazono, 2-(cianoacetil)hidrazono, 2-(glu  
10 conoil)hidrazono, 2-(benzoil)hidrazono, 2-(furoil)hi  
drazono, 2-(isoxazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(5-me  
tilisoxazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(1,2,5-tiadia  
zol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(5-metil-1,2,3-tiadia  
zol-4-il)carbonilhidrazono; (8) 2-(carbalcoxi)hidra  
15 zono, en el que el carbalcoxi contiene de 2 a 5 áto  
mos de carbono; y otros grupos equivalentes; (g) A,  
Y y R son hidrógeno; B es un tienilacetilo; X es un  
hidroxi; m es cero; la línea de trazos representa  
un doble enlace en la posición 3; y Z es un grupo  
20 seleccionado de entre hidrazono, 2-metil-2-fenil-  
hidrazono, 2-(orto ó para-carboxifenil)hidrazono,  
2-(para-metanosulfonilmetil)hidrazono, 2-(sodiooxi  
sulfonilfenil)hidrazono, 2-(2-piridil)hidrazono,  
2-(4-metil-1,4-dihidro-pirazin-1-il)imino, 2-(tia  
25 zol-2-il)hidrazono, 2-(5-mercapto-1-amino-1,3,4-

-triazol-2-il)hidrazono, 2-(purin-6-il)hidrazono,  
2-(sulfolan-3-il)hidrazono, 2-(carbetoxi-metil)  
-hidrazono, 2-(carbometoximetil)hidrazono, 2-for  
5 milhidrazono, 2-acetilhidrazono, 2-glicilhidrazo  
no, 2-(N-ter-butoxicarbonilglicil)hidrazono, 2-(tri  
metilamonioacetil)hidrazono, 2-(piridinioacetil)hi  
drazono, 2-oxalilhidrazono, 2-etoxalilhidrazono,  
2-amidoxalilhidrazono, 2-(hidracinildicarbonil)hi  
drazono, 2-(cianoacetil)hidrazono, 2-gluconoilhi  
drazono, 2-benzoilhidrazono, 2-furoilhidrazono,  
10 2-(isoxazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(5-metiliso  
xazol-3-il)carbonilhidrazono, 2-(1,2,5-tiadiazol-  
-4-il)carbonilhidrazono, 2-(5-metil-1,2,3-tiadiazol-  
-4-il)carbonilhidrazono, (2-piridon-1-il)imino,  
15 2-carbometoxihidrazono, 2-(terbutoxicarbonil)hidrazo  
no, 2-(metiltiocarbonil)hidrazono, 2-(4-hidroxiimid  
dazol-2-il)hidrazono, y las sales de metales alcal  
linos de los mismos; (h) A y R son hidrógeno; Y es  
un metoxi; B es un tienilacetilo; X es un hidroxil;  
20 m es cero; y Z es un acetilhidrazono ó 2-(para-  
-carboxifenil)hidrazono; la línea de trazos repre  
senta un doble enlace en la posición 3, y las sa  
les de metales alcalinos de los mismos; (i) A,  
Y y R son hidrógeno; X es un hidroxil; m es cero;  
25 y la línea de trazos representa un doble enlace

en la posición 3; y B y Z son como sigue: A:  
 furoílo, B: acetilhidrazono; A: fenilacetil,  
 B: acetilhidrazono; A: 2,2,2-tricloroetoxicarbo  
 nilo, B: acetilhidrazono; A: (1H-tetrazol-1-il)-  
 5 -acetilo, B: formilhidrazono; A: fenilglicilo,  
 B: etoxalilhidrazono; A: fenilmalonilo, B: cia  
 noacetilhidrazono; A: mandeloílo, B: butirilhi  
 drazono; A: hidrógeno, B: acetilhidrazono, y las  
 sales de metales alcalinos de los mismos; (j)  
 10 Y y R son hidrógeno; X es un hidroxilo; m es cero;  
 y la línea de trazos representa un doble enlace  
 en la posición 3; A y B son ftalilo o benzal; y  
 Z es un acetilhidrazono o 2-piridilhidrazono; y  
 las sales de metales alcalinos de dichos compues-  
 15 tos; comprendiendo dicho procedimiento hacer reac-  
 cionar un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que A, B, X, Y, R, m y la línea de trazos  
 son como se han definido anteriormente, o sus de-  
 25 rivados reactivos, con un compuesto de la siguien-

te fórmula



5 en la que Z es como se ha definido anteriormente, o sus derivados reactivos.

2ª.- Procedimiento para preparar hidrazonas.

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

Esta Memoria consta de cincuenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 10. JUL. 1976

15

P.A.

Alberto de Miquel

Por Poder,

