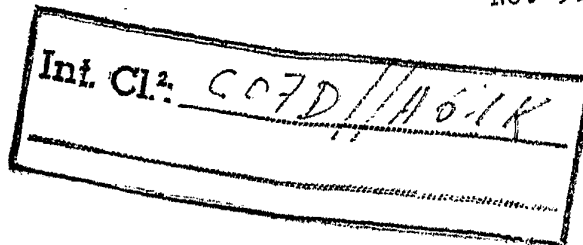


443627

- 8 ENE. 1976

P.- 61.945

Case No. F-2226A  
Takeda's Case  
No. 59772



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

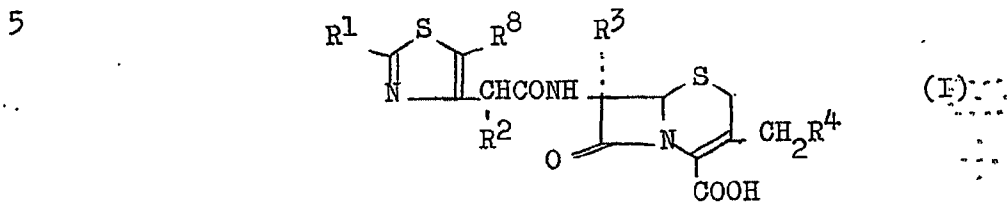
establecida en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,  
Japón.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE  
CEFEM"

10-12-75

- 1 -

El presente invento se refiere a compuestos de cefem, de la fórmula



10

en que R<sup>1</sup> representa un grupo amino o hidroxilo que puede estar protegido; R<sup>2</sup> representa un grupo amino o hidroxilo o un grupo convertible en estos grupos; R<sup>3</sup> representa hidrógeno o un grupo metoxi o un grupo convertible en el grupo metoxi; R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un radical de un compuesto nucleófilo y R<sup>8</sup> representa hidrógeno o un halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster de los mismos, a compuestos intermedios para los mismos, y a procedimientos para preparar estos compuestos.

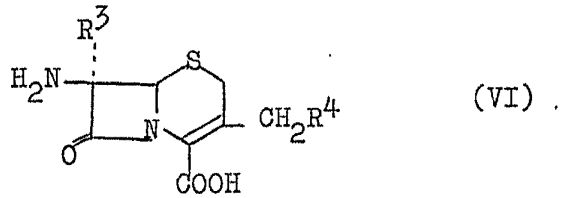
20

Los presentes inventores, después de extensas investigaciones, consiguieron sintetizar nuevos compuestos de cefem (I), haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

25

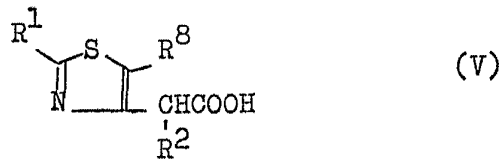
---

5



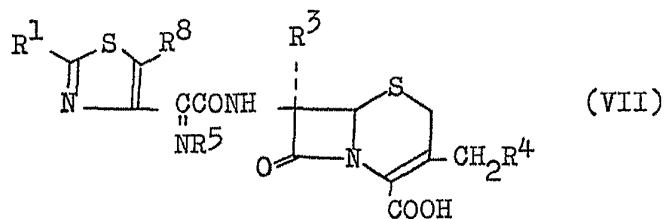
en que  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen arriba o una sal o un  
éster del mismo, con un compuesto de la fórmula:

15



en que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^8$  son tal como se definen arriba, o con  
un derivado reactivo del mismo; o reduciendo un compuesto  
de la fórmula:

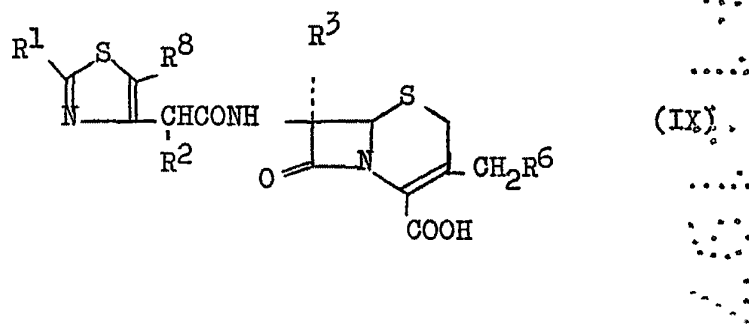
25



en que R<sup>5</sup> representa el grupo hidroxilo que puede estar protegido y cada uno de los otros símbolos tiene los mismos significados que arriba se definen, o una sal o éster del mismo; o haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

5

10



15

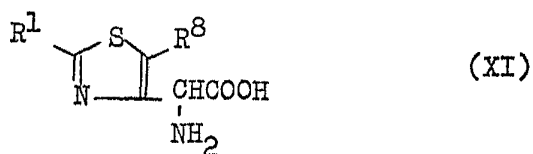
20

25

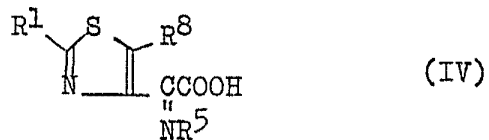
en que R<sup>6</sup> representa un grupo aciloxi, carbamóiloxi o un halógeno o cada uno de los otros símbolos tiene los mismos significados que arriba se definen o una sal o éster del mismo, con un compuesto nucleófilo, y se encontró que los compuestos de cefem (I) obtenidos por el método antedicho tienen intensas propiedades antibióticas contra una amplia variedad de microorganismos, incluyendo bacterias gram-positivas así como bacterias gram-negativas, especialmente por administración oral, y que los compuestos de cefem (I) pueden ser utilizados como agentes terapéuticos para diversas infecciones bacterianas de animales, incluyendo seres humanos.

El presente invento se dirige por lo tanto:

- (1) A un compuesto de cefem (I);
- (2) A un compuesto intermedio (V) para el compuesto de cefem (I);
- 5 (3) A un procedimiento para preparar un compuesto de cefem (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto (VI) o una sal o éster del mismo, con un compuesto (V) o con un derivado reactivo del mismo;
- (4) A un procedimiento para preparar un compuesto de cefem (I), que comprende reducir un compuesto (VII) o una  
10 sal del mismo;
- (5) A un procedimiento para preparar un compuesto de cefem (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto (IX) o una sal del mismo con un compuesto nucleófilo;
- 15 (6) A un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:



25 en que los símbolos tienen los mismos significados que arriba se definen o una sal o éster del mismo, que comprende reducir un compuesto de fórmula:

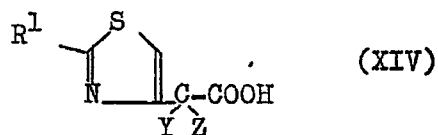


5

en que R<sup>5</sup> representa el grupo hidroxilo que puede estar protegido y cada uno de los otros símbolos tiene los mismos significados que arriba se definen, o una sal o éster del mismo, seguido, si es necesario, por eliminación del grupo protector;

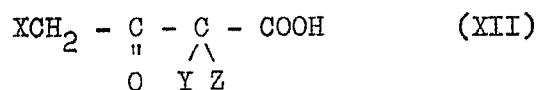
(7) A un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:

15



20 en que R<sup>1</sup> representa amino o hidroxilo que puede estar protegido y los otros símbolos tienen los mismos significados que abajo se definen, o una sal o éster del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

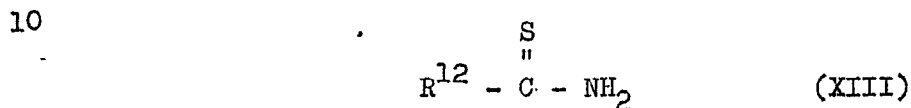
25



en que X significa un halógeno y, cuando Y es hidrógeno, Z significa un grupo amino que puede estar protegido, o Y y Z conjuntamente representan un grupo de la fórmula

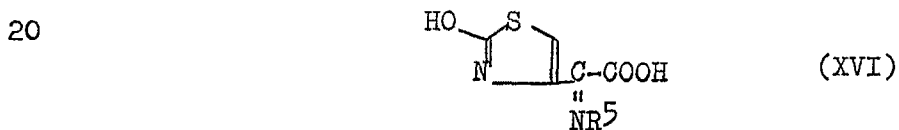


(R<sup>5</sup> es el grupo hidroxilo que puede estar protegido) o una sal o éster del mismo y un compuesto de la fórmula:



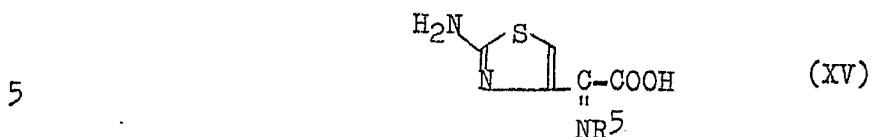
en que R<sup>12</sup> representa un grupo alcoxi inferior o un grupo amino que puede estar protegido, seguido, si es necesario, por eliminación del grupo protector;

15 (8) A un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:



25 en que el símbolo tiene los mismos significados que arriba se definen o una sal o éster del mismo, que comprende

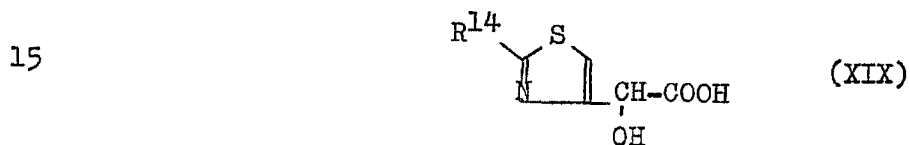
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en que el símbolo tiene los mismos significados que arriba se definen o una sal o éster del mismo, con un reactivo de diazotación;

10

(9) A un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula:



en que el símbolo tiene el mismo significado que abajo se define o una sal o éster del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

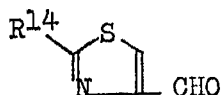
20



25 en que  $R^{14}$  representa un grupo amino que puede estar pro-

tegido, con trihalógenoacetona en la presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula:

5



(XVIII)

en que el símbolo tiene los mismos significados que arriba se definen; someter el compuesto (XVIII) a reacción por adición de cianuro de hidrógeno e hidrolizar el producto así obtenido, seguido, si es necesario, por eliminación del grupo protector;

10  
15 (10) A una composición farmacéutica que contiene el compuesto (I).

En los compuestos de cefem (I), el símbolo R<sup>1</sup> representa un grupo amino o hidroxilo, o un grupo amino o hidroxilo protegido. El grupo amino protegido significa un grupo amino protegido con grupos protectores de grupo amino fácilmente eliminables tal como se emplean usualmente en la química de los péptidos, que son ilustrados por un grupo alcoholcarbonilo tal como formilo, acetilo, propionilo, etc., un grupo alcóxicarbonilo tal como ter.-butoxicarbonilo, etc., un grupo alcóxialcoholcarbonilo tal como metoxiacetilo, metoxipropionilo, etc.,

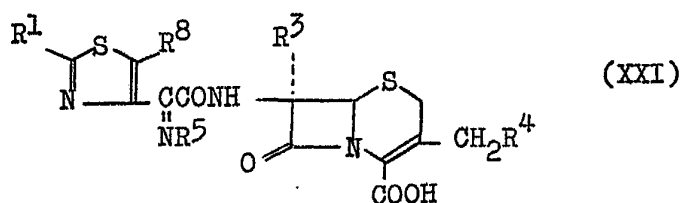
un grupo alcóxicarbonilo sustituido tal como tricloroetoxi-  
carbonilo, etc., un grupo alcoholcarbonilo sustituido tal  
como monoclorometilcarbonilo, monocloroetilcarbonilo, di-  
clorometilcarbonilo, dicloroetilcarbonilo, triclorometil-  
5 carbonilo, tricloroetilcarbonilo, tricloropropilcarboni-  
lo, etc., un grupo aralcoholoxicarbonilo tal como benci-  
loxicarbonilo, etc., un grupo aralcoholoxicarbonilo sus-  
tituido tal como para-nitrobenciloxicarbonilo, o un grupo  
amino protegido con un protón. El grupo hidroxilo prote-  
10 gido significa un grupo hidroxilo protegido con un grupo  
protector de grupo hidroxilo fácilmente eliminable. Dicho  
grupo protector de grupo hidroxilo fácilmente eliminable  
puede ser ilustrado, por ejemplo, por un grupo acilo, tal  
como formilo, acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, 1  
15 metoxiacetilo, fenoxiacetilo, benzoílo, benzoíloformilo,  
para-nitrobenzoílo, etoxicarbonilo,  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroeto-  
xicarbonilo,  $\beta, \beta, \beta$ -tribromoetoxicarbonilo, para-nitro-  
fenoxicarbonilo, etc., un grupo protector fácilmente eli-  
minable en condiciones relativamente suaves tal como te-  
20 trahidropiranilo, tetrahidrotiofuranilo, metoxitetrahydro-  
piranilo, etc. El símbolo  $R^2$  representa un grupo amino o  
hidroxilo o un grupo convertible en estos grupos. Este úl-  
timo grupo incluye los que son convertibles en un grupo  
amino o hidroxilo, por ejemplo, por reducción, oxidación,  
25 hidrólisis, etc., empleando condiciones suaves que no afec-

tan al anillo cefem, así como también los grupos amino o hidroxilo protegido que arriba se mencionan. En cuanto al grupo convertible en un grupo amino o hidroxilo, ejemplos apropiados son los mismos que los de los grupos amino o hidroxilo protegidos que se mencionan en el símbolo  $R^1$ , o un grupo de la fórmula



en que  $R^5$  es un grupo hidroxilo que puede estar protegido, tal como se ilustra más abajo. En el caso en que  $R^2$  sea un grupo de la fórmula  $=NR^5$ , los compuestos de cefem (I) pueden ser ilustrados por la fórmula

15



20

en que los símbolos tienen los mismos significados que arriba se definen. El símbolo  $R^3$  significa hidrógeno, un grupo metoxi o un grupo convertible en un grupo metoxi. En cuanto al grupo convertible en un grupo metoxi, se pueden

25

emplear los que son convertidos en un grupo metoxi por la reacción con metanol, tales como metiltio, metilsele-  
no, etc. El símbolo  $R^8$  representa hidrógeno, o un halógeno tal como cloro, bromo, etc. En cuanto a los sustituyentes en posición 3 de los compuestos de cefem, se pueden emplear generalmente los que se encuentran en el correspondiente radical de cefalosporinas producidas por fermentación o en una forma fácilmente derivable de las mismas. Por lo tanto, los sustituyentes pueden ser ilustrados, por ejemplo, por la fórmula:  $-CH_2R^4$ . El radical de compuesto nucleófilo mostrado por el símbolo  $R^4$  puede ser ciano, azido, amino, N-alcohilamino (por ejemplo N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-etilamino, N,N-dietilamino, N-propilamino, etc.), hidroxifenilo, un grupo amino terciario o un grupo de la fórmula



en que W representa un átomo de oxígeno o azufre y R representa hidrógeno, carbamoilo, N-alcohilcarbamoilo, tiocarbamoilo, N-alcohiltiocarbamoilo, un grupo acilo, sulfamoilo, alcohilsulfonilo o un anillo heterocíclico. El radical típico de compuesto nucleófilo puede ser ilustrado por hidroxilo, mercapto, ciano, azido, amino, carbamoiloxi, carbamoiltio o tiocarbamoiloxi o los grupos sus-

tituidos con alcoholo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc.), aciloxi (por ejemplo acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, benzofloxi, para-clorobenzoifloxi, para-metilbenzoifloxi, etc.), o un grupo amonio terciario, o hidroxifenilo, sulfamofloxi, alcoholisulfoniloxi, (cis-1,2-epoxipropil)-fosfono, etc. Además, el símbolo R<sup>4</sup> puede representar preferiblemente un grupo mercapto sustituido con un anillo heterocíclico que puede ser uno de 5 ó 6 miembros que contenga de 1 a 4 heteroátomos, seleccionado del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. El anillo heterocíclico es ilustrado por un anillo heterocíclico nitrogenado de 6 miembros, por ejemplo piridilo, N-óxido-piridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-óxido-piridazinilo, etc., un anillo heterocíclico nitrogenado de 5 miembros, por ejemplo pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc., y otros. Cada uno de estos anillos heterocíclicos puede estar sustituido adicionalmente y, en calidad de sustituyentes, se pueden mencionar, por ejemplo, grupos alcoholo inferior tales como metilo, etilo, propilo, etc., grupos alcoxilo inferior tales como metoxi, etoxi, etc., halógenos, tales como cloro, bromo, etc., alcoholos susti-

tuidos con halógeno tales como trifluorometilo, tricloro-  
etilo, etc., grupos amino, mercapto, hidroxilo, carbamoí-  
lo o carboxilo, etc. El grupo amonio terciario que se  
representa por R<sup>4</sup> puede ser ilustrado, por ejemplo, por  
5 piridinio, 3-metilpiridinio, 4-metilpiridinio, 3-cloro-  
piridinio, 3-bromopiridinio, 3-yodopiridinio, 4-carbamoíl-  
piridinio, 4-(N-hidroximetilcarbamoíl)-piridinio, 4-(N-  
-carbometoxicarbamoíl)-piridinio, 4-(N-cianocarbamoíl)-  
-piridinio, 4-(carboximetil)-piridinio, 4-(hidroximetil)-  
10 -piridinio, 4-(trifluorometil)-piridinio, quinolinio, pi-  
colinio, lutidinio, etc. Alternativamente, pueden presen-  
tarse como sustituyentes los grupos 2-carboxietenilo, clo-  
ro, metoxi en lugar del grupo representado por la fórmula  
-CH<sub>2</sub>R<sup>4</sup>. El átomo de azufre en el anillo de cefem puede  
15 ser del tipo de óxido. El grupo carboxilo en posición 4  
del anillo de cefem puede ser de tipo libre, o sales con  
un catión no tóxico tal como sodio, potasio o similares;  
un grupo amino básico tal como arginina, ornitina, lisi-  
na, histidina o similares; o una polihidroxiálcoholamina  
20 tal como N-metilglucamina, dietanolamina, trietanolamina,  
tris-hidroximetilaminometano o similares. Alternativamen-  
te, el grupo carboxilo puede ser un derivado de éster  
biológicamente activo, dando lugar dichos derivados de és-  
ter, por ejemplo, a un nivel acrecentado en la sangre y/o  
25 una duración más larga de la actividad. En cuanto a los

radicales éster utilizables para este fin, se pueden mencionar, por ejemplo, grupos alcoximetilo y  $\alpha$ -alcoxi etilo y otros grupos metilo sustituidos en posición  $\alpha$  con  $\alpha$ -alcoxi, por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, isopropoximetilo,  $\alpha$ -metoxietilo,  $\alpha$ -etoxietilo, etc.; grupos alcohil-tiometano, por ejemplo metiltiometano, etiltiometano, isopropiltiometano, etc.; y grupos aciloximetilo y metilo sustituidos en posición  $\alpha$  con  $\alpha$ -aciloxi por ejemplo pivalfloximetilo,  $\alpha$ -acetoxibutano, etc.

10 Por lo tanto, ejemplos preferentes de los presentes compuestos de cefem (I) pueden ser los compuestos en que el grupo  $-\text{CH}_2\text{R}^4$  significa metilo, acetoximetilo, (1-metil-tetrazol-5-il)-tiometano, 1,2,3-(triazol-5-il)-tiometano, (2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometano, etc.

15 Estos compuestos (I) son todos ellos nuevos y útiles como antibióticos. Igual que las cefalosporinas o penicilinas conocidas, los compuestos (I) considerados de este invento pueden ser administrados cada uno de ellos en las formas de inyección, cápsulas, tabletas, gránulos, soluciones,

20 suspensiones, formas sólidas, si es necesario con un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable, de acuerdo con los métodos farmacéuticos establecidos. Los compuestos de este invento considerados, tales como sal sódica de ácido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ -(2-aminotiazol-4-il)glicilamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometano)-3-cefem-4-carboxílico pue-

25

den ser inyectados por vía intramuscular en un nivel de dosis diaria de aproximadamente 5 a 20 mg/kg de peso corporal humano en 3 a 4 dosis divididas por día, y son eficaces contra infecciones de órganos respiratorios, infecciones del tracto urinario, etc. Asimismo, los compuestos (I) manifiestan intensas propiedades antibióticas contra una amplia variedad de microorganismos, incluyendo bacterias gram-positivas o gram-negativas, incluso por administración oral.

10 Los compuestos de cefem (I) del presente invento pueden ser preparados, por ejemplo, por los siguientes procedimientos:

(a) Reacción de compuestos (V) y (VI)

15 El grupo carboxilo de los compuestos de partida (VI) de esta reacción puede ser utilizado en forma de una sal con metales alcalinos, o con aminas orgánicas, tal como de sodio, potasio, trietilamina, etc., o en forma de un éster que puede ser convertido con facilidad en un grupo carboxilo libre por tratamiento suave con un ácido o

20 un álcali, o por reducción, siendo ilustrado el éster, por ejemplo, por  $\beta$ -metilsulfoniletilo; trimetilsililo, dimetilsilenilo, benzhidrilo,  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetilo, fenacilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, metoximetilo, etc. En cuanto a los derivados reactivos de los otros com-

25 puestos de partida (V), se pueden emplear halogenuros de

ácido, anhídridos de ácido, anhídridos mixtos de ácido, carboxi-anhídridos cíclicos, amidas activas, ésteres, etc., de los mismos.

5 Esta reacción se puede realizar de modo ventajoso y rápido en presencia de un disolvente. Como tal disolvente, se puede hacer uso de los disolventes comunes y de sus mezclas, a menos que tales disolventes interfieran con la presente reacción. Se pueden mencionar, por lo tanto, disolventes tales como agua, acetona, tetra-  
10 hidrofurano, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, dicloroetileno, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, etc. Esta reacción se puede desarrollar más ventajosamente si al disolvente se añade una base tal como piridina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, bicarbonato de sodio, etc. La cantidad de la base a añadir es de 100 a 300%, deseablemente de 100 a 200% de la  
15 de los compuestos de partida (V). Si bien la temperatura de reacción es virtualmente opcional, la reacción se lleva a cabo usualmente con enfriamiento o a la temperatura ambiente. La reacción es completada generalmente en el  
20 espacio de desde varios minutos hasta de varias horas.

Si es necesario, los compuestos obtenidos de este modo son sometidos a eliminación del grupo protector y/o a conversión del grupo convertible. La eliminación  
25 del grupo protector de grupo amino se puede realizar, por

ejemplo, mediante tratamiento con ácido en el caso de ter-  
-butoxicarbonilo, etc., por un tratamiento con zinc y un  
ácido en el caso de  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilo, etc.,  
por reducción catalítica en el caso de para-nitrobencilo-  
5 xicarbonilo, etc. Los grupos protectores de grupo hidroxilo  
son eliminados, por ejemplo, mediante bicarbonato de  
potasio en metanol acuoso en el caso de formilo o tri-  
fluoroacetilo, por tratamiento con ácido clorhídrico di-  
luído en el caso de tetrahidropiranilo, etc., por trata-  
10 miento con zinc y un ácido en el caso de  $\beta, \beta, \beta$ -triclo-  
roetoxicarbonilo, etc. Los radicales éster de los ácidos  
carboxílicos son eliminados, por ejemplo, por tratamiento  
con un ácido en el caso de benzhidrilo, para-metoxibenci-  
lo, etc., por tratamiento con un álcali en el caso de  
15  $\beta$ -metilsulfoniletilo, etc., por tratamiento acuoso en el  
caso de trimetilsililo, dimetilsilenilo, etc., por trata-  
miento con zinc y un ácido en el caso de  $\beta, \beta, \beta$ -triclo-  
roetilo, etc., por reducción en el caso de para-nitroben-  
cilo, etc. El grupo metiltio o metilselena, etc. puede ser  
20 convertido en el grupo metoxi haciendo reaccionar, por  
ejemplo, metanol en la presencia de compuestos metálicos  
incluyendo plata, mercurio, plomo, talio, etc. La elimina-  
ción de los grupos protectores o la conversión de dichos  
grupos se pueden realizar al mismo tiempo, si es posible,  
25 o cualquiera de ellos puede ser eliminado o convertido de-

pendiendo del tipo de los grupos y/o de las condiciones de reacción de la siguiente etapa.

5 Si bien los ácidos carboxílicos de partida (V) pueden aparecer en forma de isómeros D y L con respecto al carbono en posición  $\alpha$ , cualquiera de estos isómeros, así como sus mezclas, se puede emplear satisfactoriamente para los fines de este invento. Es sabido que, generalmente, de cefalosporinas o penicilinas que tienen un centro de asimetría en posición  $\alpha$ , los isómeros D son más antibióticos que los isómeros L.

10 Los compuestos (V) empleados como los materiales de partida en esta reacción pueden ser preparados, por ejemplo, por los procedimientos (6) hasta (9) arriba mencionados, y son utilizados en el estado obtenido por estos procedimientos o después de haber eliminado los grupos protectores y/o convertido los grupos.

15 Condiciones similares a las antedichas se emplean también para la reacción entre los compuestos (VI) y los compuestos (IV).

20 (b) Reducción de los compuestos (VII)

En los compuestos de partida (VII), los símbolos diferentes de  $R^5$  tienen los mismos significados que antes se definen, y el símbolo  $R^5$  significa un grupo hidroxilo que puede estar protegido. En cuanto a los grupos protectores del grupo hidroxilo, se puede utilizar cual-

quiera de los convencionales, siempre que no perturbe en las reacciones de este invento, y se puede emplear generalmente un grupo alcoholilo inferior tal como metilo, etilo, etc., un grupo arilo tal como fenilo, tienilo, etc., un grupo acilo tal como acetilo, benzoilo, etc.

Las condiciones de reducción empleadas en la presente reacción se pueden seleccionar de los métodos de reducción conocidos, siempre que los compuestos (VII) puedan ser reducidos para formar los compuestos (VIII), y las condiciones preferibles son la reducción catalítica empleando catalizadores tales como níquel Raney, óxido de platino, paladio-carbón, rutenio-carbón, rodio-carbón, cobre-óxido de cromo, etc., medios de reducción que emplean hidrógeno nascente obtenido por la coexistencia de metales tales como sodio, amalgama de sodio, amalgama de aluminio etc. y agua, alcoholes, etc., medios de reducción que emplean complejos de hidruros metálicos tales como aluminio-hidruro de litio, dietil-aluminio-hidruro, aluminio-hidruro de sodio, boro-hidruro de sodio, etc., medios de reducción por tratamiento con metales tales como zinc, hierro, etc., en disolventes tales como anhídrido de ácido acético, ácido fórmico o una mezcla acuosa de los mismos, etc., reducción eléctrica, etc. Las condiciones de reacción, tales como temperatura de reacción, presión, tipo de los disolventes, tiempo de reacción, y otras,

se seleccionan apropiadamente dependiendo del tipo de los materiales de partida, medios de reducción, etc. Después de la reacción de reducción, la mezcla de reacción puede ser sometida, si es necesario, a una reacción de eliminación del grupo protector directamente o tras separación de los compuestos (VIII) buscados. La eliminación del grupo protector se realiza de acuerdo con los métodos de eliminación convencionales empleados para la eliminación de cada grupo protector.

10 (c) Reacción de los compuestos (IX) con un compuesto nucleófilo.

En los compuestos (IX), el símbolo  $R^6$  representa carbamoíloxi, un grupo aciloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, 3-oxobutiriloxi, 3-carboxipropioniloxi, 2-carboxibenzoíloxi, 4-carboxibutiriloxi, mandeliloxi, 2-(carboetoxicarbamoíl)-benzoíloxi, 2-(carboetoxisulfamoíl)-benzoíloxi, 3-etoxicarbamoílpropioniloxi, etc.; un halógeno tal como bromo, cloro, etc., y entre ellos se emplean generalmente los grupos aciloxi. Los compuestos nucleófilos corresponden a los compuestos que tienen el símbolo  $R^4$  de los compuestos (I) antes mencionados. Entre los compuestos nucleófilos, los compuestos con agrupación mercapto son hechos reaccionar, cada uno de ellos, en formas tales como el compuesto libre o una sal con un metal alcalino tal como sodio, potasio, o similar. Esta reacción se

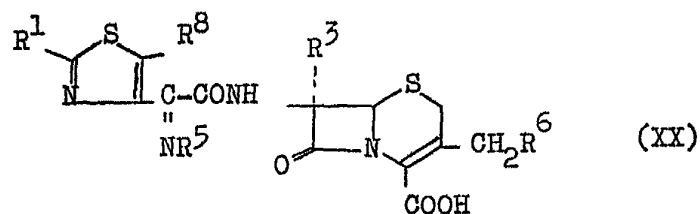
realiza deseablemente en un disolvente. Por ejemplo, se puede hacer uso de agua, agua pesada o disolventes orgánicos fácilmente miscibles con agua e inertes con respecto a los compuestos de partida, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dioxano, acetona, alcohol, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, etc. La temperatura y el tiempo de reacción dependen, entre otros factores, de los compuestos de partida, del disolvente, etc. a emplear, pero generalmente la reacción se lleva a cabo a una temperatura seleccionada dentro del margen de 0 a 100°C durante un tiempo seleccionado de desde unas pocas horas hasta de varios días. La reacción se realiza deseablemente en la proximidad de la neutralidad o entre pH 2 y 8 y, para obtener los mejores resultados, entre pH 5 y 8. La reacción se desarrolla con frecuencia más fácilmente mediante la adición de una sal de amonio cuaternario que tiene efecto tensioactivo, (por ejemplo bromuro de trimetilbencilamonio, bromuro de trietilbencilamonio, hidróxido de trietilbencilamonio, etc.) al sistema de reacción. Con el fin de evitar oxidación de los compuestos con agrupación mercapto, es ventajoso llevar a cabo la reacción en una atmósfera gaseosa inerte, por ejemplo nitrógeno gaseoso.

Los compuestos de cefem (I) obtenidos por los procedimientos antes ilustrados pueden ser purificados

por procedimientos tales como cromatografía en columna, extracción, precipitación, recristalización, etc. Los compuestos (I), si se desea, son convertidos adicionalmente en la sal o éster considerado, por ejemplo mediante un procedimiento en sí conocido.

Cuando  $R^2$  representa un grupo de la fórmula  $=NR^5$ , el compuesto (IX) puede ser representado por la fórmula:

10



15

y puede ser hecho reaccionar con compuestos nucleófilos en condiciones similares a las antes mencionadas.

Cada compuesto de partida empleado en los procedimientos antes mencionados para preparar los compuestos de cefem (I) puede ser preparado, por ejemplo, por los siguientes procedimientos:

(d) Reducción de los compuestos (IV).

Condiciones de reducción similares a las antes mencionadas en (b) son empleadas en esta reacción. El

25

grupo carboxilo de los compuestos de partida (IV) puede ser protegido con un grupo protector eliminable en condiciones suaves que no interfieran con el anillo de tiazol, por ejemplo mediante reacción ácida o alcalina, reducción, etc. Por lo tanto, dichos grupos protectores pueden ser seleccionados entre los de grupo carboxilo empleados generalmente en la síntesis de péptidos y son ilustrados por metales alcalinos tales como sodio, potasio, etc., alcoholo tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, etc., alcoholo sustituido tal como  $\beta$ -metilsulfoniletilo, tricloroetilo, difenilmetilo, etc., arilo tal como fenilo, toluilo, etc., arilo sustituido tal como para-terc.-butilfenilo, para-nitrofenilo, etc., aralcoholo tal como bencilo, fenetilo, toluobencilo, etc., aralcoholo sustituido tal como para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, etc. En la presente reacción, parece que el compuesto de partida (IV) en que  $R^5$  es hidroxilo protegido, proporciona mejores resultados. Los compuestos (V) considerados pueden ser purificados por medio de un método de purificación en sí conocido, tal como extracción con disolventes, ajuste de pH, cristalización, recristalización, destilación, cromatografía, cromatografía de intercambio de iones, etc. El compuesto (V) aislado es una mezcla DL y puede ser desdoblado en la forma D y en la forma L respectivamente introduciéndolo en

una sal formadora de cristales ópticamente activos apropiada, por ejemplo una sal con ácido tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido camfosulfónico, etc.

(e) Reacción de los compuestos (XII) con

5 (XIII)

En los compuestos de partida (XII), el símbolo X significa halógeno tal como cloro, bromo, yodo, flúor, etc. Cuando Y representa hidrógeno, Z significa un grupo amino que puede estar protegido, siendo ilustrado dicho grupo más arriba. Alternativamente, Y y Z conjuntamente representan un grupo de la fórmula  $=NR^5$ , siendo ilustrado dicho grupo también más arriba. El grupo carboxilo de los compuestos (XII) puede ser protegido de una manera similar a la mencionada con respecto a los compuestos (IV).

10 En la presente reacción, es deseable hacer reaccionar sustancialmente equivalentes molares de ambos de los compuestos de partida (XII) y (XIII). La reacción se realiza generalmente en el disolvente, y dicho disolvente puede ser seleccionado de los disolventes orgánicos que no perturben en la reacción considerada. Por lo tanto, se emplean apropiadamente, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, tetra-

15 hidrofurano, etc. La reacción se lleva a cabo rápidamente a la temperatura ambiente o en condiciones de reflujo. Dicha reacción está completada generalmente dentro de una a

20 varias horas. La reacción se puede llevar a cabo más rápi-

25

damente añadiendo una base tal como dimetilanilina, trietilamina, etc., al sistema de reacción. Después de que esté completada la reacción, la eliminación del grupo protector se puede realizar directamente en la mezcla de reacción o tras aislamiento de los compuestos (XIV), si se desea. La purificación de los compuestos (XIV) se puede llevar a cabo por medios similares al método (d) antes mencionado. Cuando se emplean los compuestos de partida (XIII) en que  $R^{12}$  representa un grupo alcoxi inferior, se obtiene un compuesto (XIV) considerado, en que  $R^1$  es hidroxilo, de acuerdo con la presente reacción.

(f) Diazotación de los compuestos (XV).

El grupo carboxílico de los compuestos de partida (XV) empleados en esta reacción puede estar protegido de una manera similar a la mencionada en los antedichos compuestos (IV). La reacción se realiza generalmente en un disolvente, por ejemplo agua o una mezcla de agua y disolventes orgánicos que son fácilmente miscibles con agua y no perturban en la presente reacción, tales como alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, etc., éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, etc. En cuanto a los reactivos de diazotación, se utilizan generalmente ácido nítrico, nitritos de alcohol, dióxido de nitrógeno, cloruro de nitrosilo, etc. y, entre ellos, de modo más general, nitrito de sodio, nitrito de amilo, etc. La reacción se

realiza generalmente en la presencia de un ácido a una temperatura seleccionada dentro del margen de 0 a 50°C, durante un tiempo seleccionado de una a varias horas. El ácido empleado en la reacción es ilustrado por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, etc.

Si bien los derivados de ácido  $\alpha$ -oximino-tiazol-4-ilacético sustituidos en posición 2 implicados en estos compuestos (XIV) y (XVI) pueden aparecer teóricamente como isómero sin e isómero anti con respecto al grupo oximino, se puede utilizar cada uno de ambos isómeros de modo similar para la presente reacción.

(g) Reacción de los compuestos (XVII) con trihalógenoacetona.

El símbolo  $R^{14}$  representa un grupo amino que puede estar protegido, tal como arriba se ilustra y, por lo tanto, los compuestos (XVII) son ilustrados por N-(tricloroetoxicarbonil)-tiourea, N-(ter.-butoxicarbonil)-tiourea, N-(benciloxicarbonil)-tiourea, etc. En cuanto a la trihalógenoacetona, se utilizan generalmente, por ejemplo, 1,1,3-tricloroacetona, 1,1,3-tribromoacetona, etc.

La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente en el disolvente. Cualquier disolvente que pueda disolver a ambos materiales de partida puede ser empleado, siempre que no perturbe a la reacción, y del modo más pre-

ferible se ilustra por alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, etc., cetonas tales como acetona, metilacetona, etc., éteres tales como éter etílico, tetrahydrofurano, dioxano, etc., o mezclas de los mismos. La presente reacción se desarrolla con mayor rapidez en la presencia de una base tal como piridina, picolina, quinoleína, isoquinoleína, trietilamina, tributilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, etc. La reacción se puede desarrollar a la temperatura ambiente y es acelerada por calentamiento. Por lo tanto, es conveniente calentar aproximadamente hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Cuando se seleccionan condiciones apropiadas en la presente reacción, puede obtenerse en algunos casos un compuesto intermedio, por ejemplo 4-bromometiltiazol.

Los compuestos (XVIII) obtenidos son sometidos a reacción por adición de cianuro de hidrógeno para proporcionar los denominados compuestos de cianhidrina. Para este fin, se hacen reaccionar generalmente cianuros tales como cianuro de sodio, cianuro de potasio, etc., con los compuestos (XVIII). Los compuestos de cianhidrina pueden ser aislados en forma de derivados acíclicos estables protegiendo con un grupo protector apropiado, por ejemplo formilo, acetilo, etc. Un ejemplo de método deseable consiste en hacer reaccionar anhídrido de ácido acéti-

co con los compuestos de cianhidrina en piridina. La reacción para obtener los compuestos de cianhidrina o sus derivados se realiza preferiblemente en el disolvente en la presencia de una base. Se desea que el disolvente disuelva a ambos de los compuestos de partida y a la base, y se emplean generalmente agua o una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua, (por ejemplo metanol, etanol, acetona, dimetilformamida, etc). En cuanto a la base empleada, se puede utilizar convenientemente, por ejemplo, una base débil tal como dihidrógenofosfato potásico, hidrógenosulfito sódico, trietilamina, etc. La reacción se lleva a cabo ventajosamente con enfriamiento o a las proximidades de la temperatura ambiente para evitar reacciones secundarias indeseables. La reacción para obtener los compuestos de cianhidrina en forma de derivados de  $\alpha$ -acetoxi-acetonitrilo se realiza usualmente haciendo reaccionar anhídrido de ácido acético con los compuestos anteriores en el disolvente, en presencia de una base. En esta reacción, se puede emplear cualquier disolvente, siempre que no perturbe en la reacción, y se pueden utilizar generalmente, por ejemplo, disolventes apróticos tales como cloroformo, tetracloruro de carbono, tetrahydrofurano, piridina, dimetilformamida, etc., o mezclas de los mismos. Puede emplearse cualquier base, siempre que no perturbe en la presente reacción, y bases preferibles son ba-

ses orgánicas terciarias tales como piridina, quinoleína, isoquinoleína, trietilamina, N,N-dimetilanilina, etc. Entre ellas, la más preferible es la piridina, ya que también actúa como disolvente. El anhídrido de ácido acético antes mencionado es máximamente preferible como agente de acilación, pero pueden emplearse también otros agentes de acilación incluyendo cloruro de acetilo. La reacción se desarrolla rápidamente con enfriamiento pero, si se desea, se puede realizar a las proximidades de la temperatura ambiente.

Los compuestos de cianhidrina obtenidos de este modo, que comprenden sus derivados acílicos, son sometidos a hidrólisis para proporcionar los compuestos (XIX) considerados. La hidrólisis se lleva a cabo en el disolvente en presencia de un ácido o una base. Como disolvente, se utilizan generalmente metanol o etanol. La reacción se realiza ventajosamente con enfriamiento a la proximidad de la temperatura ambiente para evitar reacciones secundarias indeseables. En la reacción, se emplea preferiblemente en calidad de ácido un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. y en calidad de base hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.

Si bien los derivados de ácido  $\alpha$ -hidroxiacético (XIX) así obtenidos son mezclas racémicas, pueden ser

desdoblados en isómeros ópticamente activos, es decir en la forma D y en la forma L por procedimientos en sí conocidos, por ejemplo convirtiéndolos en un diastereoisómero apropiado.

5 Los que se dan seguidamente son algunos ejemplos de los compuestos preferibles de los compuestos de cefem (I) del presente invento:

Acido  $7\beta$ - $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-  
-acetamido- $\gamma$ -3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.  
10

Acido  $7\beta$ - $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-glicilamido- $\gamma$ -  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

Acido  $7\beta$ - $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-glicilamido- $\gamma$ -  
-3-(1,2,3-triazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.  
15

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ - $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-glicilamido- $\gamma$ -cefalosporánico.

Acido  $7\alpha$ -metoxi- $7\beta$ - $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-glicilamido- $\gamma$ -desacetoxi-cefalosporánico.

Acido  $7\beta$ - $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-glicilamido- $\gamma$ -  
-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.  
20

Acido  $7\beta$ - $\alpha$ -hidroxi-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido- $\gamma$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.  
25

Ejemplo 1.

Una solución de 237 mg de ácido  $\alpha$ -( $\beta, \beta, \beta$ -triclوروetoxicarbonilamino)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -triclوروetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acético y 8 ml de cloruro de tionilo es agitada a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso es eliminado bajo presión reducida. Al residuo se añaden 183 mg de ácido 7-aminocefalosporánico y 5 ml de N,N-dimetilacetamida. La mezcla es agitada durante 4 horas y después se añaden 50 ml de acetato de etilo y de solución acuosa saturada de NaCl. La capa en acetato de etilo es separada y secada sobre sulfato de magnesio, seguido por filtración. El producto filtrado es concentrado bajo presión reducida para dar 340 mg de un residuo oleoso. El residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio en exceso y es sometido a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (marca comercial registrada, Amberlite XAD-2; fabricada por Rohm & Haas Co., U.S.A.), seguido por elución con agua. Los eluatos combinados son concentrados para obtener 7 $\beta$ -( $\alpha$ -( $\beta, \beta, \beta$ -triclوروetoxicarbonilamino)- $\alpha$ - $\sqrt{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -triclوروetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acetamido)-cefalosporanato sódico.

Análisis. Calculado para  $C_{21}H_{19}N_5O_{10}S_2Cl_6Na \cdot 1/2H_2O$ :

C, 31,12; H, 2,48, Encontrado: C, 30,96; H, 2,19.

RMN (ppm, 100MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 2,25(3H,s,CH<sub>3</sub>CO), 3,70(2H,q,  
2-CH<sub>2</sub>), 5,00(2H,s,Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>), 8,12(1H,s, protón de  
anillo tiazol).

5

Ejemplo 2.

A una solución de 590 mg de ácido 7β - {α -eto-  
xiimino-α-[2-(β,β,β-tricloroetoxicarbonilamino)-tia-  
zol-4-il)-acetamido} -cefalosporánico en 30 ml de ácido  
10 fórmico acuoso al 90%, se añaden gradualmente 654 mg de  
polvo fino de zinc con agitación a 0°C, y la mezcla es  
agitada durante 1,5 horas a 0°C. Los materiales insolu-  
bles son separados por filtración y lavados con ácido fór-  
mico acuoso al 50%. El producto filtrado y los líquidos  
15 de lavado son concentrados bajo presión reducida. El re-  
siduo es disuelto en 20 ml de agua y se hace borbotear  
sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución du-  
rante 20 minutos, y se separa por filtración material in-  
soluble. El producto filtrado es liofilizado para propor-  
20 cionar 380 mg del producto bruto, que son disueltos en so-  
lución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y es purifi-  
cado con una columna rellena con Amberlite XAD-2 (fabri-  
cada por Rohm & Haas, U.S.A.) para obtener 7β -(2-amino-  
tiazol-4-ilglicilamido)-cefalosporanato sódico.  
25 Análisis - Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na·3H<sub>2</sub>O:

C, 35,78; H, 4,40; N, 13,90. Encontrado: C, 35,22;  
H, 4,03; N, 13,74.

RMN (ppm, 100 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,25(3H,s,CH<sub>3</sub>CO), 3,66(2H,q,2-CH<sub>2</sub>),  
5,26(1H,d,6-H), 5,30(1H,s,CH), 5,75(1H,d,7-H), 6,88  
5 (1H,s, protón de anillo tiazol).

### Ejemplo 3.

Una solución de 1,40 g de ácido  $\alpha$ -( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -  
10 -tricloroetoxi-carbonilamino)- $\alpha$ -[2-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxi-  
xicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético y 25 ml de cloruro  
de tionilo es agitada a la temperatura ambiente durante 2  
horas. El cloruro de tionilo en exceso es eliminado bajo  
presión reducida. Al residuo se añaden 1,10 g de ácido  
15 7-aminocefalosporánico y 25 ml de N,N-dimetilacetamida y  
la mezcla es agitada durante 5 horas a la temperatura am-  
biente. A la mezcla de reacción se añaden 250 ml de acetato  
de etilo y de solución acuosa saturada de NaCl. La ca-  
pa en acetato de etilo es separada, lavada con agua y se-  
20 cada sobre sulfato de magnesio. El disolvente es separa-  
do por destilación bajo presión reducida y el residuo  
oleoso es disuelto en 100 ml de ácido fórmico al 90%. La  
solución es enfriada a 0°C, seguido por adición gradual  
de 5,0g de polvo fino de zinc y agitación durante 3 horas  
25 a 0°C. Los materiales insolubles son separados por fil-

tración y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida. Al residuo se añaden 30 ml de agua y se hace pasar sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución acuosa durante cinco minutos. Los materiales insolubles resultantes son separados por filtración y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida. El residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, y es purificado con una columna rellena con resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, fabricada por Rohm & Haas Co., USA), de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1, para obtener 7 $\beta$ -(2-aminotiazol-4-ilglicilamido)cefalosporanato sódico.

Análisis.- Calculado para  $C_{15}H_{16}N_5O_6S_2Na \cdot 2H_2O$ :

C, 37,11; H, 4,15. Encontrado: C, 37,09; H, 3,93

#### Ejemplo 4.

En una solución de 4,0 g de ácido  $\alpha$ -hidroxil- $\alpha$ -2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acético en 40 ml de tetrahidrofurano se introduce fosgeno gaseoso durante 10 minutos a 0°C. El fosgeno en exceso es eliminado haciendo borbotear nitrógeno gaseoso a 40°C. El disolvente es eliminado bajo presión reducida para dar 4,6 g de carboxianhídrido cíclico en forma de polvo.

Luego se suspenden 500 mg de ácido 7-amino-  
cefalosporánico en 18 ml de N,N-dimetilacetamida y se  
añaden con agitación 690 mg del carboxianhídrido cíclico.  
Después de agitar durante 1 hora, se añaden 100 ml  
5 de acetato de etilo, y la capa en acetato de etilo es se-  
parada, lavada con agua y extraída con solución acuosa al  
5% de bicarbonato de sodio. El extracto es acidificado a  
pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N. La solución ácida es  
extraída de nuevo con acetato de etilo, y el extracto en  
10 acetato de etilo es lavado con solución acuosa saturada  
de NaCl y es secado sobre sulfato de magnesio. El disol-  
vente es eliminado bajo presión reducida para proporcio-  
nar 854 mg de un residuo oleoso, que es disuelto en solu-  
ción acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, y es purifica-  
do con una columna rellena con resina de poliestireno  
15 (marca comercial registrada Amberlite XAD-2, fabricada  
por Rohm & Haas Co, USA), de la misma manera que se des-  
cribe en el Ejemplo 1, para obtener 7β - {α -hidroxi-α -  
-2-(β, β, β -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-  
20 acetamido}-cefalosporanato sódico.

Análisis.- Calculado para  $C_{18}H_{16}N_4O_9S_2Cl_3Na \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ :

C, 32,22; H, 3,16; N, 8,35. Encontrado: C, 32,16;  
H, 3,06; N, 7,84.

RMN(ppm, 100MHz,  $CF_3CO_2D$ ): 2,24(3H,s, $CH_3CO$ ), 3,70(2H,q,  
25 2- $CH_2$ ), 4,98(2H,s, $Cl_3CCH_2$ ), 5,22(2H,q,3- $CH_2$ ), 5,28

(1H,d,6-H), 5,88(1H,d,7-H), 5,72(1H,s,CH), 7,48(1H,  
s, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 5.

5

A una solución de 745 mg de ácido 7 $\beta$ -{ $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -[2-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acetamido}-cefalosporánico en 30 ml de ácido fórmico al 90% se añaden gradualmente 800 mg de polvo fino de zinc con agitación a 0°C y la mezcla es agitada durante 2 horas a 0°C. Los materiales insolubles son separados por filtración y lavados con 10 ml de ácido fórmico al 50%. El producto filtrado y los líquidos de lavado son concentrados bajo presión reducida. El residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y los materiales insolubles son separados por filtración. El producto filtrado es purificado con una columna rellena con resina de poliestireno (Amberlite XAD-2; fabricada por Rohm & Haas Co., USA) para obtener 7 $\beta$ -[ $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -  
10  
15  
20  
-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-cefalosporanato sódico.

Análisis. Calculado para  $C_{15}H_{15}N_4O_7S_2Na \cdot 2H_2O$ :

C, 37,04; H, 3,94; N, 11,52. Encontrado: C, 36,70;

H, 3,66; N, 11,86.

25 RMN (ppm, 100 MHz,  $CF_3CO_2D$ ): 2,24(3H,s, $CH_3CO$ ), 3,70(2H,q,

2-CH<sub>2</sub>), 5,23(2H,q,3-CH<sub>2</sub>), 5,32(1H,d,6-H), 5,85(1H,d,7-H), 5,56(1H,s,CH), 6,92(1H,s, protón de anillo tiazol).

5

Ejemplo 6.

A una suspensión de 1,17 g de ácido  $\alpha$ -etoxiimino- $\alpha$ -[2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético en 20 ml de agua se añaden 3 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La solución resultante es liofilizada para proporcionar la sal sódica. A una suspensión de la sal sódica en 30 ml de benceno se añaden 889 mg de cloruro de oxalilo y 1 gota de N,N-dimetilacetamida y la mezcla es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente. El disolvente es eliminado bajo presión reducida y el residuo es disuelto en 20 ml de acetona.

La antedicha solución del cloruro de ácido en acetona es añadida gota a gota a una solución de 817 mg de ácido 7-aminocefalosporánico y 630 mg de bicarbonato de sodio en 50 ml de agua y 25 ml de acetona, al tiempo que se agita, durante 30 minutos a 0°C. La mezcla es agitada durante 2 horas más a la temperatura ambiente. Se separa acetona por destilación a presión reducida y la capa acuosa es lavada con acetato de etilo y acidificada

a pH 2,0 con ácido clorhídrico 3 N. El producto es extraído con acetato de etilo y los extractos combinados son lavados con agua y secados sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración de los extractos proporciona  
5 970 mg de un residuo oleoso, del cual 330 mg son disueltos en solución al 5% de bicarbonato de sodio, son sometidos a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2; fabricado por Rohm & Haas Co., USA) y la elución se lleva a cabo con etanol acuoso al  
10 50%. Las fracciones que contienen el compuesto considerado son reunidas y liofilizadas para obtener 184 mg de 7β-{α-etoxiimino-α-2-(β,β,β-tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acetamido}-cefalosporanato sódico.

15 Análisis.- Calculado para  $C_{20}H_{19}N_5O_9S_2Cl_3Na \cdot H_2O$ :  
C, 35,07; H, 3,09; N, 10,23. Encontrado: C, 35,24;  
H, 3,18; N, 10,33.

RMN(ppm, 100 MHz,  $CF_3CO_2D$ ): 1,50(3H,t, $\underline{CH_3CH_2}$ ), 2,25(3H,s,  
 $CH_3CO$ ), 3,37(2H,q,2- $CH_2$ ), 4,61(2H,q, $\underline{CH_2CH_3}$ ), 4,99  
20 (2H,s, $Cl_3CCH_2$ ), 5,26(2H,q,3- $CH_2$ ), 5,34(1H,d,6-H),  
6,06(1H,d,7-H), 7,95(1H,s, protón de anillo tiazol).

#### Ejemplo 7

25 A una suspensión de 390 mg de ácido α-etoxi-

imino- $\alpha$ -[2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-  
-4-il]-acético en 5 ml de benceno se añaden 300 mg de  
cloruro de oxalilo y 1 gota de N,N-dimetilformamida y la  
mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura am-  
5 biente. El disolvente es eliminado bajo presión reducida  
y el residuo es disuelto en 10 ml de acetona. La solución  
en acetona es añadida gota a gota, mientras que se agita  
durante 30 minutos, a una solución de 272 mg de ácido  
7-aminocefalosporánico y 252 mg de bicarbonato de sodio  
10 en 20 ml de agua y 10 ml de acetona a 0°C. La mezcla es  
agitada durante 2 horas más a la temperatura ambiente y  
el disolvente es separado por destilación bajo presión  
reducida. La solución acuosa residual es lavada con ace-  
tato de etilo y acidificada a pH 2,0 con ácido clorhídri-  
15 co 1 N. La solución es extraída con acetato de etilo y  
los extractos combinados son lavados con agua y secados  
sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del di-  
solvente proporciona ácido 7 $\beta$ -{ $\alpha$ -etoxiimino- $\alpha$ -[2-( $\beta,$   
 $\beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acetami-  
20 do}-cefalosporánico. Este producto es idéntico al compues-  
to obtenido en el Ejemplo 6 en cuanto al espectro de RMN  
(en  $CF_3CO_2D$ ).

#### Ejemplo 8

25 A una suspensión de 390 mg de ácido  $\alpha$ -etoxi-

imino- $\alpha$ - $\overline{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-  
-4- $\overline{17}$ -acético en 10 ml de cloruro de metileno se añaden,  
con agitación, 312 mg de pentacloruro de fósforo.

5 La mezcla se vuelve homogénea, al tiempo que  
se agita, en el espacio de 10 segundos. Tras agitación  
durante una hora más a la temperatura ambiente, el disol-  
vente es separado por destilación bajo presión reducida y  
el residuo es disuelto en 5 ml de acetona. La solución en  
10 acetona es añadida gota a gota durante 30 minutos a una  
solución de 272 mg de ácido 7-aminocefalosporánico y 840  
mg de bicarbonato de sodio en 10 ml de agua y 5 ml de  
acetona a 0°C. La mezcla es agitada durante 2 horas más  
a la temperatura ambiente y se elimina acetona bajo pre-  
sión reducida. La solución acuosa residual es lavada con  
15 acetato de etilo y acidificada a pH 2,0 con ácido clorhí-  
drico 1 N. La solución es extraída con acetato de etilo y  
los extractos son lavados con agua y secados sobre sulfato  
de magnesio anhidro. La eliminación del disolvente pro-  
porciona ácido 7 $\beta$ -{ $\alpha$ -etoxiimino- $\alpha$ - $\overline{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloro-  
20 etoxicarbonilamino)-tiazol-4- $\overline{17}$ -acetamido}-cefalosporáni-  
co. Este producto es idéntico al compuesto obtenido en el  
Ejemplo 6 en cuanto al espectro de RMN (en  $CF_3CO_2D$ ).

#### Ejemplo 9

25 A una suspensión de 347 mg de ácido  $\alpha$ -oximino-

$-\alpha-\underline{2}-(\beta, \beta, \beta\text{-tricloroetoxicarbonilamino})\text{-tiazol-4-il}\underline{7}$ -  
-acético en 20 ml de agua se añaden 2 ml de solución 1 N  
de hidróxido de sodio. La solución es liofilizada para  
proporcionar la sal sódica. A una suspensión de la sal  
5 sódica en 10 ml de benceno se añaden 300 mg de cloruro de  
oxalilo y 1 gota de N,N-dimetilacetamida, y la mezcla es  
agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente. El di-  
solvente es separado por destilación bajo presión reduci-  
da y el residuo es disuelto en 10 ml de acetona. La solu-  
10 ción en acetona es añadida gota a gota a una solución de  
261 mg de ácido 7-amino-cefalosporánico y 200 mg de bicar-  
bonato de sodio en 10 ml de agua, con agitación, a 0°C en  
el curso de 10 minutos. La mezcla es agitada durante 2  
horas más a la temperatura ambiente. La acetona es separa-  
15 da por destilación bajo presión reducida y la solución  
acuosa es lavada con acetato de etilo y acidificada a pH  
2,0 con ácido clorhídrico 1 N. El producto es extraído  
con acetato de etilo y los extractos combinados son lava-  
dos con agua y secados sobre sulfato de magnesio anhidro.  
20 La evaporación del disolvente proporciona ácido 7 $\beta$ - $\{\alpha$ -oxi-  
imino- $-\alpha-\underline{2}-(\beta, \beta, \beta\text{-tricloroetoxicarbonilamino})\text{-tiazol-}$   
 $-\underline{4-il}\underline{7}$ acetamido $\}$ -cefalosporánico.  
RMN (ppm, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>+d<sub>6</sub>-DMSO) : 2,00(3H s, CH<sub>3</sub>CO), 3,46  
(2H, q, 2-CH<sub>2</sub>), 4,85(2H, s, Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>), 4,96(2H, q, 3-CH<sub>2</sub>),  
25 5,06(1H, d, 6-CH), 5,89(1H, q, 7-CH), 7,39(1H, s, protón

de anillo tiazol), 9,26(1H,d,7-NH).

Ejemplo 10.

5 Una solución de 900 mg de ácido  $\alpha$ -( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -  
-tricloroetoxicarbonilamino)- $\alpha$ -[2-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxi-  
10 xicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético y 15 ml de cloruro  
de tionilo es agitada a la temperatura ambiente durante  
1,5 horas. El cloruro de tionilo en exceso es eliminado  
bajo presión reducida. Al residuo oleoso se añaden 700 mg  
de ácido 7-aminocefalosporánico y 15 ml de N,N-dimetila-  
15 cetamida y la mezcla es agitada durante 4 horas a la tem-  
peratura ambiente. A la mezcla de reacción se añaden 100  
ml de acetato de etilo y luego se lava con solución acuosa  
saturada de NaCl. La capa en acetato de etilo es separada  
y secada sobre sulfato de magnesio. El disolvente es eli-  
minado bajo presión reducida para dar un residuo oleoso,  
que es disuelto en 50 ml de ácido fórmico al 90%. La solu-  
20 ción es enfriada a 0°C y se añaden gradualmente 2,0 g de  
polvo fino de zinc. La mezcla es agitada durante 1,5 ho-  
ras a 0°C. Los materiales insolubles son separados por  
filtración y el producto filtrado es concentrado bajo pre-  
sión reducida. Al residuo se añaden 20 ml de agua y luego  
se hace pasar sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la  
25 solución acuosa. Los materiales insolubles resultantes son

separados por filtración y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida. El residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y es purificado con una columna rellena con resina de poliestireno (Amberlite XAD-2; fabricada por Rohm & Haas Co.; USA) de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1, para obtener 7 $\beta$ -(2-aminotiazol-4-ilglicilamido)-cefalosporanato sódico. Este producto es idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 2, en todos los aspectos.

10

#### Ejemplo 11.

A una suspensión de 1,563 g de ácido  $\alpha$ -etoxiimino- $\alpha$ -[2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético en 20 ml de cloruro de metileno se añaden 1,250 g de pentacloruro de fósforo mientras que se agita. La mezcla es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 20 ml de acetona. La solución en acetona así obtenida es añadida gota a gota a una solución de 857 mg de ácido 7-amino-desacetoxicefalosporánico y se añaden también, en el curso de 30 minutos, con agitación a 0°C 1,68 g de bicarbonato de sodio en 40 ml de agua y 20 ml de acetona. La mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente y se separa acetona por destilación bajo pre-

25

sión reducida. La solución acuosa residual es lavada con acetato de etilo, acidificada a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados son lavados con agua y secados sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente proporciona 2,04 g de ácido 7β- {α-etoxiimino-α-2-(β,β,β-tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acetamido}-desacetoxicefalosporánico. Rendimiento: 86,9%.

RMN (ppm, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>+d<sub>6</sub>-DMSO):

10            1,26(3H,t,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,13(3H,s,3-CH<sub>3</sub>), 3,40(2H,q,2-CH<sub>2</sub>),  
4,23(2H,q,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,86(2H,s,Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>), 5,06(1H,d,  
6-H), 5,80(1H,q,7-H), 7,26 y 7,83(1H, dos s, protón  
de anillo tiazol).

15            573 mg del ácido obtenido en el método antedicho son disueltos en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, son sometidos a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno Amberlite XAD-2 (fabricada por Rohm & Haas Co., USA) y son eluidos con etanol acuoso al 50%. Las fracciones que contienen el compuesto considerado son  
20            recogidas y liofilizadas para obtener 233 mg de 7β- {α-etoxiimino-α-2-(β,β,β-tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acetamido}-desacetoxicefalosporanato sódico. Rendimiento: 39,2%.

Análisis - Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>Na·H<sub>2</sub>O:

25            C, 34,49; H, 3,06; N, 11,17. Encontrado: C, 34,96;

H, 3,43; N, 11,17.

Ejemplo 12.

5 A una solución de 1,467 g de ácido 7 $\beta$ -{ $\alpha$ -  
-etoxiimino- $\alpha$ -[2-( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-  
-tiazol-4-il]-acetamido}-desacetoxicefalosporánico en 80  
ml de ácido fórmico acuoso al 90% se añaden gradualmente  
1,634 g de polvo fino de zinc a 0°C y la mezcla es agita-  
10 da durante 1,5 horas a 0°C. El material insoluble es se-  
parado por filtración y lavado con ácido fórmico acuoso  
al 50%. El producto filtrado y los líquidos de lavado son  
concentrados bajo presión reducida y se añaden al residuo  
200 ml de agua. Se hace borbotear sulfuro de hidrógeno ga-  
15 seoso a través de la solución acuosa y se separa por fil-  
tración material insoluble. El producto filtrado es lio-  
filizado para producir 1,15 g del formiato. Rendimiento:  
100%. El formiato es disuelto en solución acuosa al 5% de  
bicarbonato de sodio y es purificado con una columna re-  
20 llena con Amberlite XAD-2 (fabricada por Rohm & Haas Co.,  
USA) para proporcionar 614 mg de 7 $\beta$ -(2-aminotiazol-4-il-  
glicilamido)-desacetoxicefalosporanato sódico. Rendimiento:  
62,7 %.

Análisis - Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na·1/2H<sub>2</sub>O:

25 C, 37,31; H, 4,10; N, 16,74. Encontrado: C, 37,81;

H, 4,24; N, 16,69.

RMN(ppm, 100 MHz, D<sub>2</sub>O): 2,05(3H,s,3-CH<sub>3</sub>), 3,48(2H,q,2-CH<sub>2</sub>),  
5,13(1H,s,OH), 5,18(1H,d,6-H), 5,79(1H,d,7-H), 6,99  
(1H,s,protón de anillo tiazol).

5

Ejemplo 13.

Una mezcla de 650 mg de ácido  $\alpha$ -etoxiimino-  
- $\alpha$ -(2-hidroxi-tiazol-4-il)-acético y 750 mg de pentaclo-  
10 ruro de fósforo en 50 ml de éter anhidro se agita durante  
2 horas a la temperatura ambiente. La solución de cloruro  
de ácido es añadida a una suspensión de 1,10 g de ácido  
7-aminocefalosporánico en 30 ml de N,N-dimetilacetamida y  
la mezcla es agitada durante 3,5 horas a la temperatura  
15 ambiente. A la mezcla se añaden 200 ml de acetato de etilo  
y la solución orgánica es lavada 7 veces con agua. La  
capa en acetato de etilo es concentrada bajo presión re-  
ducida y el residuo es disuelto en solución acuosa al 5%  
de bicarbonato de sodio y es purificado con una columna  
20 rellena con Amberlite XAD-2 para proporcionar 7 $\beta$ - $\alpha$ -eto-  
xiimino- $\alpha$ -(2-hidroxitiazol-4-il)-acetamido-7-cefalospo-  
rato sódico.

Análisis - Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na·3H<sub>2</sub>O:

C, 37,36; H, 4,24; N, 10,25. Encontrado: C, 37,37;  
25 H, 3,90; N, 9,86

RMN(ppm, 100 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): 1,44(3H,t,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,21(3H,s, CH<sub>3</sub>CO), 3,70(2H,q,2-CH<sub>2</sub>), 4,48(2H,q,CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,25 (2H,q,3-CH<sub>2</sub>), 5,30(1H,d,6-H), 6,05(1H,d,7-H), 7,13 (1H,s,protón de anillo tiazól).

5

Ejemplo 14.



A una suspensión de 1,08 g de ácido  $\alpha$ -etoxi-  
imino- $\alpha$ -(2-hidroxitiazol-4-il)-acético en 20 ml de éter  
10 absoluto se añaden 1,25 g de pentacloruro de fósforo y la  
mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura ambien-  
te. La solución de cloruro de ácido es añadida gota a gota  
a una suspensión de 1,80 g de ácido 7-aminocefalosporá-  
nico en 50 ml de N,N-dimetilacetamida y la mezcla es agi-  
15 tada durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla  
es extraída 3 veces, cada vez con 120 ml de acetato de  
etilo y los extractos combinados son lavados con agua y  
secados sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente  
es eliminado y el residuo es disuelto en 60 ml de ácido  
20 fórmico acuoso al 90%. A la solución ácida se añaden 4,30  
g de polvo fino de zinc a 0°C y la mezcla es agitada du-  
rante 2 horas a esta temperatura.

El material insoluble es separado por filtra-  
ción y el producto filtrado es concentrado bajo presión  
25 reducida. Al residuo se añaden 20 ml de agua y se hace

borbotear sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución acuosa durante 5 minutos. El material insoluble es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado de nuevo. El residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y es purificado con una columna rellena con Amberlite XAD-2. Las fracciones obtenidas por la elución con etanol acuoso al 5% son liofilizadas para proporcionar 7  $\beta$ -(2-hidroxitiazol-4-ilglicilamido)-cefalosporanato sódico.

10 Análisis - Calculado para  $C_{15}H_{15}N_4O_7S_2Na \cdot H_2O$ :  
C, 38,46; H, 3,66; N, 11,96. Encontrado: C, 38,35;  
H, 4,04; N, 12,28.

#### Ejemplo 15.

15 Una solución de 10,0 g de ácido N-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-tiourea, 12,0 g de 1,1,3-tribromoacetona y 5,0 g de dimetilánilina en 100 ml de etanol es calentada a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar,  
20 se elimina etanol bajo presión reducida y el residuo oleoso es disuelto en acetato de etilo. La capa en acetato de etilo es lavada con agua y secada sobre  $MgSO_4$ . El acetato de etilo es eliminado bajo presión reducida y el residuo oleoso es disuelto en una pequeña cantidad de cloroformo.  
25 A partir de la solución, que es dejada reposar a la tempe-

ratura ambiente, se obtiene 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-amino-4-formiltiazol en forma cristalina. 5,0 g.

Punto de fusión 188-190°C.

Análisis - Calculado para  $C_7H_5O_3N_2SCl_3$ :

5 C, 27,69; H, 1,66; N, 9,23. Encontrado: C, 27,87;  
H, 1,69; N, 9,01.

RMN (ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ - $d_6$  DMSO);

5,05(2H,s, $Cl_3CCH_2$ -), 8,05(1H,s,5-H), 9,80(1H,s,CHO)

10

#### Ejemplo 16

A una mezcla de 1,0 g de 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-amino-4-formiltiazol, 0,87 g de  $KH_2PO_4$ , 6 ml de agua y 4 ml de dimetilformamida se añaden 0,33 g de KCN a la temperatura ambiente, y la mezcla es agitada durante 30 minutos. La mezcla de reacción es extraída con acetato de etilo y la capa en acetato de etilo es lavada con agua y secada. La evaporación de acetato de etilo proporciona  $\alpha$ -hidroxi- $\sqrt{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-aminotiazol-4-il $\sqrt{7}$ -acetonitrilo 1,127 g.

15

20

RMN (ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,90(2H,s, $Cl_3CCH_2$ -), 5,70(1H,s,-CHCN), 7,90(1H,s,5H).

#### Ejemplo 17

25

A una solución de 1,10 g de  $\alpha$ -hidroxi- $\sqrt{2}$ -( $\beta, \beta,$

$\beta$ -tricloroetoxicarbonil)-aminotiazol-4-il7-acetonitrilo en 1 ml de piridina se añaden 2,5 ml de anhídrido de ácido acético enfriando con hielo, y la mezcla es agitada durante 1 hora. A la mezcla se añaden éter y agua y la capa orgánica es lavada con  $\text{NaHCO}_3$  acuosa y más agua, en este orden. La evaporación de éter proporciona  $\alpha$ -acetoxi- $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonil)-aminotiazol-4-il7-acetonitrilo. 1,3 g.

RMN(ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,20(3H,s,  $\text{COCH}_3$ ), 5,00(2H,s,  $\text{Cl}_3\text{CCH}_2^-$ ), 6,60(1H,s,  $>\text{CHCN}$ ), 7,30(1H,s,5-H).

#### Ejemplo 18.

Por una solución de 1,30 g de  $\alpha$ -acetoxi- $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonil)-aminotiazol-4-il7-acetonitrilo en 10 ml de metanol se hace borbotear ácido clorhídrico gaseoso durante 10 minutos enfriando con hielo, y la mezcla es mantenida en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después de evaporación de metanol, se añaden al residuo 40 ml de metanol acuoso al 50% y se agita durante 1 hora. A esta mezcla de reacción se añaden 1,0 g de NaOH y se agita durante 1 hora. Se elimina metanol bajo presión reducida y el residuo es extraído con acetato de etilo, después de haber sido acidificado con HCl 1 N. La capa en acetato de etilo es lavada con agua y secada.

El acetato de etilo es eliminado bajo presión reducida para obtener ácido  $\alpha$ -hidroxi- $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetoxi-carbonil)-amino-7-tiazol-4-il-acético. 0 996 g. Punto de fusión: 135-136°C.

5 Análisis - Calculado para  $C_8H_7O_5N_2SCl_3$ :  
C, 27,48; H 2,02; N, 8,01. Encontrado: C, 27,72;  
H, 2,05; N, 8,08.  
RMN(ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ ): 4,90(2H,s, $Cl_3CCH_2-$ ), 5,40(1H,s,  
>  $\underline{CH}$  -COOH), 7,10(1H,s,5-H).

10

#### Ejemplo 19.

A una solución de 21,43 g de  $\alpha$ -etoxiimino- $\beta$ -  
-oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo en 80 ml de etanol se añaden  
15 8,81 g de tionocarbamato de metilo y la mezcla es calentada a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar se elimina etanol bajo presión reducida y el residuo oleoso es disuelto en cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada. El producto concentrado es  
20 purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 11,9 g de  $\alpha$ -etoxiimino-(2-hidroxitiazol-4-il)-acetato de etilo. Punto de fusión: 54-55°C.

Análisis - Calculado para  $C_9H_{12}O_4N_2S$ :  
25 C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47. Encontrado: C, 44,54;  
H, 5,04; N, 11,53.

RMN(ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,33(1H,s,5-H).

Ejemplo 20.

5 A una solución de 10 g de  $\alpha$ -etoxiimino-(2-hi-  
droxitiazol-4-il)-acetato de etilo en 30 ml de etanol se  
añade una solución de 11,47 g de KOH en 50 ml de agua a  
la temperatura ambiente y la mezcla es agitada durante 25  
minutos. La mezcla de reacción es concentrada bajo pre-  
10 sión reducida y es acidificada con HCl acuoso al 10%. El  
extracto en acetato de etilo de la mezcla de reacción es  
extraído con solución acuosa al 10% de  $\text{NaHCO}_3$ . Luego, la  
capa ácida es acidificada con HCl acuoso al 10% y es ex-  
traída de nuevo con acetato de etilo. A partir del extrac-  
15 to en acetato de etilo, después de haber lavado, secado y  
concentrado se obtiene una sustancia cristalina. La recrís-  
talización en benceno-etanol proporciona ácido  $\alpha$ -etoxiimi-  
no-(2-hidroxitiazol-4-il)-acético. 7,5 g. Punto de fusión  
131,5°C (con descomposición).

20 Análisis - Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ :

C, 38,88; H, 3,72; N, 12,95. Encontrado: C, 38,65;

H, 3,85; N, 13,06.

RMN(ppm, 100 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO): 6,64(1H,s,5-H).

25

Ejemplo 21.

5 A una mezcla de 1 g de ácido  $\alpha$ -etoxiimino-(2-  
-hidroxi-tiazol-4-il)-acético, 10 ml de ácido fórmico  
acuoso al 50% y 5 ml de metanol se añaden gradualmente  
0,9 g de polvo fino de zinc, enfriando con hielo. La mez-  
cla es agitada durante 1 hora en este estado y luego, du-  
rante 30 minutos, a la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción es filtrada y el producto filtrado es hecho pa-  
sar a través de una columna rellena con resina intercam-  
biadora de iones [Amberlite IR-120 (H)] para proporcionar  
10 2-hidroxitiazol-4-ilglicina purificada.

Análisis - Calculado para  $C_5H_6O_3N_2S$ :

N, 16,08. Encontrado: N, 15,96

RMN (ppm, 100MHz,  $CF_3COOD$ ): 5,56(1H,s,  $>CH-COOH$ ), 6,91  
(1H,s,5-H).

15

#### Ejemplo 22.

En una mezcla de 40 ml de HCl concentrado y 100  
ml de agua se disuelven, enfriando con hielo, 8,8 g de  $\alpha$ -oxi-  
imino-(2-aminotiazol-4-il)-acetato de etilo. Una solución de  
20 2,8 g de  $NaNO_2$  en 20 ml de agua es añadida gota a gota a  
esta solución en un período de 20 minutos. Después de ha-  
ber sido agitada durante 2,5 horas enfriando con hielo, la  
mezcla de reacción es extraída con 200 ml de acetato de  
25 etilo. El extracto es lavado con agua y deshidratado. El

acetato de etilo es separado por destilación y el aceite resultante es purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar  $\alpha$ -oxiimino-(2-hidroxitiazol-4-il)-acetato de etilo.

5 RMN(ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,37(3H,t, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,36(2H,q, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 8,02(1H,s,5-H).

### Ejemplo 23.

10 A una solución de 1,3 g de  $\alpha$ -oxiimino-(2-hidroxitiazol-4-il)-acetato de etilo en 5 ml de etanol se añaden, enfriando con hielo, 30 ml de ácido fórmico acuoso al 50%. Se añade gradualmente a esta solución polvo fino de zinc (1,17 g) en un período de 5 minutos con agitación. La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas, enfriando con hielo, y es filtrada. El producto filtrado es concentrado bajo presión reducida y el residuo es vertido en 10 ml de agua. La capa acuosa es neutralizada con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 10% y luego extraída con acetato de etilo. El extracto es lavado con agua y deshidratado. El acetato de etilo es separado por destilación y el aceite resultante es purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-hidroxitiazol-4-ilglicinato de etilo.

25 RMN (ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,22(3H,t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,27(2H,q,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,65(1H,s, >CH-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 7,14(1H,s,5-H).

El éster es acilado con β,β,β-tricloroetil-cloroformiato en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en la presencia de trietilamina para proporcionar α-(β,β,β-tricloroetoxicarbonilamino)-(2-hidroxitiazol-4-il)-acetato de etilo

Análisis - Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>SCl<sub>3</sub>:

N, 7,41; Encontrado: N, 7,39

RMN(ppm, 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,26(3H,t,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,22(2H,q,-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,70(2H,s,Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>), 5,42(1H,d,>CH-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 7,24(1H,s,5-H).

#### Ejemplo 24.

A una solución de 1,93 g de α-oxiimino-β-oxo-γ-clorobutirato de etilo en 10 ml de etanol se añaden 1,27 g de tionocarbamato de etilo y la mezcla es calentada durante 2 horas a reflujo. Después de enfriar, se evapora etanol y luego la sustancia oleosa remanente es purificada por medio de cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar α-oxiimino-(2-hidroxitiazol-4-il)-acetato de etilo. El éster es idéntico a la sustancia obtenida en el Ejemplo 22, en todos los aspectos.

#### Ejemplo 25.

A una solución de 2,65 g de α-acetamido-β-oxo-

5       .-  $\gamma$ -bromobutirato de etilo en 10 ml de etanol se añaden  
1,09 g de tionocarbamato de metilo. La mezcla es calenta-  
da a reflujo durante 1,5 horas y concentrada bajo presión  
reducida. El concentrado es disuelto en cloroformo. La ca-  
10       pa en cloroformo es lavada, secada y concentrada para pro-  
porcionar  $\alpha$ -acetamido-(2-hidroxitiazol-4-il)-acetato de  
etilo en forma de material oleoso. Este éster (2,0 g) es  
disuelto en 10 ml de metanol y a esto se añade una solu-  
ción de 3,09 g de  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  en 50 ml de agua y la to-  
15       talidad de la mezcla es agitada a  $70^\circ\text{C}$  durante 3 horas.  
Después de enfriar, se hace borbotear  $\text{CO}_2$  gaseoso dentro  
de la mezcla de reacción para provocar precipitación de  
 $\text{BaCO}_3$ . El  $\text{BaCO}_3$  precipitado de este modo es separado por  
filtración y el producto filtrado es hecho pasar a través  
15       de una columna rellena con resina intercambiadora de iones  
[Amberlite IR-120(H)] para proporcionar 2-hidroxitiazol-4-  
-ilglicina purificada. Esta sustancia es idéntica a la  
muestra obtenida en el Ejemplo 21, en todos los aspek-  
tos.

20

#### Ejemplo 26.

25       A una solución de 2,2 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -  
-oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo en 40 ml de etanol se aña-  
den 1,22 g de dimetilanilina y 2,2 g de N-( $\beta, \beta, \beta$ -triclo-

roetoxicarbonil)-tiourea. La mezcla es calentada a reflujo durante 1,5 horas y concentrada bajo presión reducida. El concentrado de la mezcla de reacción es recristalizado en ligroína para proporcionar  $\alpha$ -metoxiimino- $\sqrt{2}$ -( $\beta$ ,  
5  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il7-ácetato de etilo en forma de cristales. 1,84 g. Punto de fusión: 125-128°C.

Análisis - Calculado para  $C_{11}H_{12}O_5N_3SCl_3$ :

10 C, 32,65; H, 2,99; N, 10,38. Encontrado: C, 32,81; H, 3,14; N, 10,19.

RMN(ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,15(1H,s,5-H).

#### Ejemplo 27.

15 A una solución de 8,1 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\sqrt{2}$ -( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il7-ácetato de etilo en 50 ml de etanol se añade una solución de 11,2 g de KOH en una mezcla de 30 ml de agua y 150 ml de etanol. La totalidad de la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 1 hora, y luego es concentrada bajo presión reducida. El residuo es extraído con acetato de etilo. La capa acuosa es acidificada con HCl acuoso al 10% y el sólido separado es recogido. La recristalización del  
20 sólido en metanol acuoso proporciona ácido  $\alpha$ -metoxiimino- $\sqrt{2}$ -( $\beta$ ,  $\beta$ ,  $\beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il7-acé-  
25

tico. 4,1 g. Punto de fusión 162-163°C.

Análisis - Calculado para  $C_9H_8O_5N_3SCl_6$ :

C, 28,70; H, 2,14; N, 11,16. Encontrado: C, 28,64;

H, 2,11; N, 11,06

5 RMN (ppm, 100 MHz,  $CDCl_3+d_6$ -DMSO): 7,26(1H,s,5-H).

### Ejemplo 28.

10  $\alpha$ -metoxiimino- $\overline{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicar-  
bonilamino)-tiazol-4- $\overline{17}$ -acetato de etilo (2,02 g) disuel-  
to en 150 ml de etanol que contiene 10% de HCl, es hidró-  
genado en la presencia de 2,0 g de 5% de Pd/carbón. Des-  
pués que se han absorbido 240 ml de hidrógeno, la mezcla  
de reacción es filtrada y el producto filtrado es concen-  
15 trado bajo presión reducida. El residuo es lavado con éter  
y suspendido en 70 ml de acetato de etilo seguido por la  
adición de 20 ml de  $NaHCO_3$  acuoso al 5%. La capa en aceta-  
to de etilo es separada, lavada, secada y concentrada pa-  
ra proporcionar éster etílico de  $\overline{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroeto-  
20 xicarbonilamino)-tiazol-4- $\overline{17}$ -glicina. 1,22 g.

Análisis - Calculado para  $C_{10}H_{12}O_4N_3SCl_3$ :

C, 31,89; H, 3,21; N, 11,16, Encontrado: C, 31,91,

H, 3,00; N, 10,63

RMN(ppm, 100 MHz,  $CF_3COOD$ ): 5,82(1H,s,  $>CH-COOC_2H_5$ ),

25 7,74(1H,s,5-H).

Ejemplo 29.

(1) Una solución de 19,3 g de  $\alpha$ -oxiimino- $\beta$ -oxo-  
- $\gamma$ -clorobutirato de etilo y 8,0 g de tiourea en 200 ml  
5 de etanol es calentada a reflujo durante 2 horas. La mez-  
cla es concentrada a presión reducida y el residuo es di-  
suelto en HCl acuoso al 10%. La solución es lavada dos veces  
con éter para eliminar butirato sin reaccionar, y es ajustada a pH 7,0-7,5 con  $\text{NaHCO}_3$ . La extracción con cloroformo de la mezcla proporciona  $\alpha$ -oxiimino-2-aminotiazol-4-  
10 -ilacetato de etilo. 6,4 g. Punto de fusión 137-138°C (con descomposición).

Análisis - Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3\text{S}$ :

C, 39,06; H, 4,21; N, 19,52. Encontrado: C, 39,64;  
15 H. 4,09; N, 19,62.

IR(Nujol,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3430(C=NOH), 1710(éster)

(2)  $\alpha$ -oxiimino-2-aminotiazol-4-il-acetato de etilo (2,15 g), obtenido en la parte precedente, es disuelto en una mezcla de 20 ml de ácido fórmico acuoso al 50% y 10  
20 ml de metanol. A esto se añaden 1,5 g de polvo fino de zinc y la mezcla es agitada durante 3 horas enfriando con hielo. La mezcla de reacción filtrada es concentrada bajo presión reducida y el concentrado es hecho pasar a través de una columna rellena con resina intercambiadora de iones  
25  $\Delta$ Amberlite IR-120 (H)7. La columna es lavada con agua para

eliminar ácido fórmico y luego es eluída con amoniaco  
acuoso al 10% para proporcionar 2-aminotiazol-4-il-glici-  
na. 1,49 g. La recristalización en etanol acuoso propor-  
ciona una muestra pura. Punto de fusión: 186-190°C (con  
5 descomposición).

Análisis - Calculado para  $C_5H_7O_2N_3S \cdot 1/2H_2O$ :

C, 32,96; H, 4,43; N, 23,06, Encontrado: C, 32,94;

H, 4,61; N, 22,22

RMN(ppm, 100 MHz,  $CF_3COOD$ ): 5,25 (1H,s, >CH-COOH), 6,75

10 (1H,s,5-H).

Color violeta con reactivo de ninhidrina.

#### Ejemplo 30.

15 Una solución de 19,3 g de tiourea y 53,5 g  
de  $\alpha$ -oxiimino- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -clorobutirato de etilo en 300  
ml de etanol es agitada durante 3 horas a la temperatura  
ambiente, y concentrada bajo presión reducida. Se añade  
agua (200 ml) al residuo y la solución acuosa obtenida  
20 es lavada dos veces con éter. A esto se añaden 130 ml de  
ácido fórmico acuoso al 85% y 150 ml de etanol. Enfriando  
con hielo se añaden gradualmente a esta mezcla 37 g de  
polvo fino de zinc y se agita durante 3 horas a la tempe-  
ratura ambiente.

25 La mezcla de reacción filtrada es hecha pasar

5 a través de una columna rellena con resina intercambia-  
dora de iones [Amberlite IR-120(H)]<sup>7</sup>. La columna es lava-  
da con agua y eluida con amoníaco acuoso al 10% para pro-  
porcionar 2-aminotiazol-4-ilglicina purificada (27,5 g),  
que es idéntica a la muestra obtenida en el Ejemplo 29,  
en todos los aspectos.

Ejemplo 31.

10 Clorhidrato de  $\alpha$ -oxiimino-2-aminotiazol-4-  
-ilacetato de etilo (503 mg) es disuelto en 10 ml de áci-  
do fórmico acuoso al 50% y 5 ml de etanol. Se añade a es-  
ta solución polvo fino de zinc (300 mg) enfriando con hie-  
lo y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción es  
15 concentrada a presión reducida por debajo de 30°C, y el  
residuo es llevado a pH 7,5 añadiendo NaOH 1 N. La ex-  
tracción con acetato de etilo proporciona éster etílico  
de 2-aminotiazol-4-il-glicina. 130 mg.

RMN(ppm, 60 MHz, CF<sub>3</sub>COOD): 1,04(3H,t,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,18(2H,q,  
20 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,35(1H,s, >CH-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 6,90(1H,s,5-H).  
Masa: m/e 201,0549(teórica: 201,0571)

Ejemplo 32.

25 A una solución de 26,6 g de  $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -

5 -oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo en una mezcla de 50 ml de etanol y 20 ml de éter se añaden 9,14 g de tiourea y 15 ml de piridina. La mezcla es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente y luego durante 4 horas a reflujo. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida y se añaden al residuo 50 ml de acetato de etilo. La mezcla es extraída con HCl 3 N. La capa acuosa separada de este modo es llevada a pH 10 añadiendo NaOH 1 N y es extraída con acetato de etilo.

10 El extracto en acetato de etilo es lavado, secado y concentrado. A este concentrado se añade una pequeña cantidad de cloroformo para provocar cristalización de  $\alpha$ -acetamido-2-aminotiazol-4-ilacetato de etilo. 7,0 g. Punto de fusión 161,1°C.

15 Análisis - Calculado para  $C_9H_{13}O_3N_2S$ :  
C, 44,43; H, 5,39; N, 17,27. Encontrado: C, 44,46;  
H, 5,24; N, 16,99

### Ejemplo 33.

20 A una solución de 34,6 g de  $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -  
-oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo en una mezcla de 50 ml de etanol y 20 ml de éter se añaden 18,9 g de N-acetil-tiourea y 15 ml de piridina. La mezcla es calentada a reflujo durante 4 horas, y concentrada bajo presión reducida. El con-

25

centrado es extraído con acetato de etilo y el extracto es lavado con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 5%, luego con agua, y es secado. La sustancia oleosa, que se obtiene a partir del extracto por eliminación del disolvente, es purificada mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar  $\alpha$ -acetamido-2-acetamidotiazol-4-ilacetato de etilo. 4,46 g. Punto de fusión: 148,9 g - 150°C.

Análisis - Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3\text{S}\cdot\frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ :  
C, 45,59; H, 5,39; N, 14,50. Encontrado: C, 45,73;  
H, 5,40; N, 14,21

#### Ejemplo 34.

A una solución de 2,51 g de N-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-tiourea y 2,66 g de  $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo en 50 ml de etanol se añaden 1,8 g de N,N-dimetilanilina. La mezcla es agitada durante 24 horas a la temperatura ambiente, y concentrada bajo presión reducida. El residuo es disuelto en 30 ml de cloroformo y la solución es lavada con HCl 3 N, luego con agua, y es secado. La materia sólida que se obtiene por eliminación de cloroformo es purificada mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar  $\alpha$ -acetamido-2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-ilacetato de etilo. 1,43 g. Punto de fusión: 161,9°C.

Análisis - Calculado para  $C_{12}H_{14}O_5N_3SCl_3 \cdot 1/2H_2O$ :

C, 33,70; H, 3,54; N, 9,82. Encontrado: C, 33,69;

H, 3,64; N, 10,06

RMN(ppm, 100 MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,15(3H,t,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,09(2H,q,

5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,88(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 4,96(2H,s,Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>);

5,42(1H,d, >CHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 7,13(1H,s,5-H).

#### Ejemplo 35.

10 A una suspensión de 100 mg de  $\alpha$ -acetamido-2-  
-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-ilacetato  
de etilo en 5 ml de agua se añaden 2 ml de NaOH 1 N y la  
mezcla es agitada durante 2 horas a la temperatura am-  
biente. La mezcla de reacción es lavada con acetato de  
15 etilo y la capa acuosa es llevada a pH 2,0 con HCl 1 N, y  
luego es extraída con acetato de etilo. El extracto es la-  
vado, secado y concentrado para proporcionar N-acetil-2-  
-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-ilglicina.  
65 mg. Punto de fusión: 158,0°C.

20 Análisis - Calculado para  $C_{10}H_{10}O_5N_3SCl_3 \cdot 1/2H_2O$ :

C, 30,05; H, 2,77; N, 10,51. Encontrado: C, 30,15;

H, 2,52; N, 10,23.

RMN(ppm, 100 MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,89(3H,s,COCH<sub>2</sub>), 4,97(2H,s,

Cl<sub>3</sub>CCH<sub>2</sub>), 5,40(1H,d, >CHCOOH), 7,10(1H,s,5-H).

25 Ejemplo 36.

A una solución de 238 mg de  $\alpha$ -oxiimino- $\beta$ -  
-oxo- $\gamma$ -bromobutirato de etilo en 10 ml de etanol se añaden 251 mg de N-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-tiourea y la mezcla es calentada a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, se añaden 50 ml de cloroformo y la solución orgánica es lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del disolvente, seguida de purificación por cromatografía sobre gel de sílice, proporciona 164 mg de  $\alpha$ -oxiimino- $\alpha$ -[2]-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acetato de etilo.

10 Análisis - Calculado para  $C_{10}H_{10}N_3O_5SCl_3$ :  
C, 30,74; H, 2,58; N, 10,75; Cl, 27,23. Encontrado:  
C, 30,95; H, 2,51; N, 10,75; Cl, 27,02.

15 RMN(ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ ): 1,35(3H,t, $CH_3CH_2$ ), 4,36(2H,q,  
 $CH_3CH_2$ ), 4,87(2H,s, $Cl_3CCH_2$ ), 7,94(1H,s,protón de anillo tiazol).

#### Ejemplo 37

20 Una solución de 2,0 g de  $\alpha$ -oxiimino- $\alpha$ -[2]-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il)-acetato de etilo en 50 ml de etanol-HCl al 10% es hidrogenada sobre 0,5 g de 5% de paladio sobre carbón vegetal, con agitación. La reacción se detiene cuando se han absorbido 90  
25 ml de hidrógeno. Se añaden 1,5 g más del catalizador y se

absorben 170 ml de hidrógeno. El material insoluble es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida. El residuo es lavado con éter, y separado. El sólido separado es disuelto en 5 ml de agua y neutralizado con solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio, y luego es extraído con cloroformo. El extracto es lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio anhidro y sometido a evaporación del disolvente. El residuo resultante es sometido a purificación por cromatografía sobre gel de sílice en columna para proporcionar 560 mg de éster etílico de 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxycarbonilamino)-tiazol-4-ilglicina.

10

15

Análisis - Calculado para  $C_{10}H_{12}N_3O_4SCl_3$ :

C, 31,89; H, 3,21; N, 11,16. Encontrado: C, 31,91;

H, 3,00; N, 10,63.

RMN(ppm, 100 MHz,  $CF_3CO_2D$ ): 1,37(3H,t, $\underline{CH_2}CH_2$ ), 4,47(2H,q,  
( $\underline{CH_2}CH_3$ ), 4,98(2H,s, $Cl_3CCH_2$ ), 5,82(1H,s,CH), 7,74  
(1H,s,protón de anillo tiazol)

20

#### Ejemplo 38.

A una solución de 3,40 g de éster etílico de 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxycarbonilamino)-tiazol-4-ilglicina en 50 ml de cloroformo se añaden gradualmente 1,2 g de trietilamina y 2,50 g de cloruro de  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroeto-

25

5 xicarbonilo con agitación a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añaden a la mezcla 100 ml de cloroformo y la solución orgánica obtenida es lavada con solución acuosa saturada de NaCl, con ácido  
5 clorhídrico 1 N y luego con agua, y es secada sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación del disolvente se añade al residuo n-hexano para proporcionar producto bruto. El producto bruto es recristalizado en una mezcla de ligroína y n-hexano para proporcionar  
10 4,11 g de éster etílico de 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-N-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-glicina. Rendimiento: 82%.

Análisis - Calculado para  $C_{13}H_{13}N_3O_6SCl_6$ :

15 C, 28,28; H, 2,37; N, 7,61. Encontrado: C, 28,39; H, 2,38; N, 7,71

RMN(ppm, 100 MHz,  $CDCl_3$ ): 1,21(3H,t, $\underline{CH_3CH_2}$ ), 4,60(2H,q, $\underline{CH_2CH_2}$ ), 4,83 y 4,86(4H,dos s,  $Cl_3CCH_2$ ), 5,60(1H,d, CH), 6,98(1H,s,protón de anillo tiazol), 7,38(1H,d,  $\alpha$ -NH).

20

#### Ejemplo 39.

A una solución de 3,82 g de éster etílico de 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-N-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-glicina en 150 ml de etanol  
25

se añade una solución de 1,94 g de hidróxido de potasio en 10 ml de agua al mismo tiempo que se agita a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la solución es concentrada bajo presión reducida y se añaden al residuo 50 ml de agua. La solución acuosa es lavada con acetato de etilo, ajustada a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N y extraída dos veces, cada vez con 70 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados son lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrados bajo presión reducida. Se añade al residuo n-hexano para separar material bruto. El material bruto es recristalizado en una mezcla de acetato de etilo y ligroína para proporcionar 1,83 g de 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-N-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-glicina. Rendimiento: 50%.

RMN(ppm, 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,80(4H,s, $\text{Cl}_3\text{CCH}_2$ ), 4,65(1H,s, 2-NH), 5,48(1H,d ancha, OH), 6,14(1H,d ancha,  $\alpha$ -NH), 6,95(1H,s protón de anillo tiazol).

20 Ejemplo 40.

A una suspensión de 3,46 g de 2-aminotiazol-4-il-glicina en 100 ml de N,N-dimetilacetamida se añaden gota a gota 12,66 g de cloruro de  $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilo, mientras se agita, durante 30 minutos a la tempe-

25

ratura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos más,  
se añaden a la mezcla de reacción 250 ml de acetato de  
etilo y la solución resultante es lavada con 70 ml de  
ácido clorhídrico 1 N. El acetato de etilo es separado y  
5 extraído 3 veces con 50 ml de solución acuosa al 3% de  
hidróxido de potasio. Los extractos acuosos combinados  
son lavados con acetato de etilo, ajustados a pH 2,0 con  
ácido clorhídrico 1 N y extraídos 3 veces cada vez con  
100 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados son  
10 lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio anhi-  
dro y concentrados bajo presión reducida. Se añade n-hexa-  
no al residuo oleoso para precipitar material bruto. El  
material bruto es separado y recristalizado en una mezcla  
de acetato de etilo y ligroína para proporcionar 510 mg de  
15 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-N-( $\beta,$   
 $\beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil)-glicina. Este producto es  
idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 39, en todos  
los aspectos.

20

Ejemplo 41.

A una suspensión de 2,4 g de ácido 7-amino-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
en 20 ml de dimetilacetamida se añaden 2,4 g de carboxian-  
25 hídrido cíclico de ácido  $\alpha$ -hidroxi-2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloro-

etoxicarbonilamino)-tiazol-4-ilacético (obtenido por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4) y la mezcla es agitada durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se añade a la mezcla de reacción acetato de etilo (100 ml) y se filtra. El producto filtrado es extraído varias veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5%. El extracto combinado es ajustado a pH 3,0 con HCl acuoso al 10% y es extraído con acetato de etilo. La capa en acetato de etilo es lavada con NaCl acuoso saturado y es secada. La evaporación del disolvente proporciona ácido 7β-{α-hidroxi-2-(β,β,β-tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il-7-acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (1,8 g) en forma de una jalea que luego es disuelta en 100 ml de ácido fórmico acuoso al 90%, enfriando con hielo. A esta solución se añade 1,8 g de polvo fino de zinc y se agita durante 1 hora enfriando con hielo. La mezcla de reacción es filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se añade agua (100 ml) al concentrado y se hace borbotear H<sub>2</sub>S gaseoso dentro de la solución acuosa para precipitar sulfuro de zinc. Se separa por filtración sulfuro de zinc y el producto filtrado es concentrado bajo presión reducida y el concentrado es disuelto en solución acuosa al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y la solución es hecha pasar a través de una columna rellena con resina de poliestireno (Amberlite XAD-2) para proporcionar sal sódica de ácido 7β-α-hidro-

xi- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\gamma$ - $\beta$ -(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)- $\beta$ -cefem-4-carboxílico purificada.

Análisis - Calculado para  $C_{15}H_{15}O_5N_8S_3Na \cdot 3H_2O$ :

C, 32,14; H, 3,78; N, 19,99. Encontrado: C, 32,53;

5 H, 3,77; N, 19,50.

RMN(ppm, 100 MHz,  $D_2O$ ): 3,71(2H,q,2- $CH_2$ ), 4,14(3H,s,N- $CH_3$ ),  
5,28(1H,s,  $>CH-CONH$ ), 5,22(1H,d,6-H), 5,75(1H,d,7-H),  
5,84(1H,s,5-H).

10

#### Ejemplo 42.

A una solución de 100,8 mg de  $NaHCO_3$  y 127,6 mg de 5-mercapto-1-metil-1H-tetrazol en 10 ml de agua se añaden 486 mg de  $\gamma$ - $\beta$ -hidroxi-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\gamma$ -cefalosporanato sódico. La mezcla es agitada a 55°C durante 20 horas. Después de enfriar, dicha mezcla es hecha pasar a través de una columna rellena con resina de poliestireno (Amberlite XAD-2) para proporcionar  $\gamma$ - $\beta$ -hidroxi-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\gamma$ - $\beta$ -(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)- $\beta$ -cefem-4-carboxilato de sodio purificado, que es idéntico a la muestra obtenida en el Ejemplo 41, en todos los aspectos.

15

20

#### Ejemplo 43.

25

A una suspensión de 781 mg de ácido  $\alpha$ -etoxi-

imino- $\overline{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-  
- $\overline{117}$ -acético en 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden 625 mg de pen-  
tacloruro de fósforo. La mezcla es homogeneizada agitando  
5 ambiente durante 1 hora, el disolvente es eliminado bajo  
presión reducida y el residuo es disuelto en 10 ml de  
acetona. Por otro lado ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (657 mg) y  $\text{NaHCO}_3$   
(1,68 g) son disueltos en una mezcla de 20 ml de agua y  
10 10 ml de acetona. A esta solución, mientras se enfría con  
hielo, se añade la precedente solución en acetona, gota a  
gota, en un período de 30 minutos. Después de la adición  
gota a gota, la mezcla es agitada a la temperatura ambien-  
te durante 2 horas, y es concentrada bajo presión reduci-  
15 da para eliminar acetona. El concentrado es lavado con  
acetato de etilo, es ajustado a pH 2,0 con HCl 1 N y es  
extraído con acetato de etilo. El extracto en acetato de  
etilo es lavado con agua, secado sobre sulfato de magne-  
sio anhidro y concentrado para proporcionar ácido 7 $\beta$ -  
20 -{ $\alpha$ -etoxiimino- $\overline{2}$ -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-  
-tiazol-4- $\overline{117}$ -acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico. 925 mg. Rendimiento 660%.  
RMN(ppm, 100 MHz  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ): 1,50(3H,t, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,60(2H,q,  
- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,85(2H,q,2- $\text{CH}_2$ ), 4,12(3H,s,N- $\text{CH}_3$ ), 4,98  
25 (2H,s, $\text{Cl}_3\text{CCH}_2$ -), 5,38(1H,d,6-H), 6,02(1H,q,7-H),

7,91(1H,s,5-H).

Ejemplo 44.

5.  $7\beta$ -{ $\alpha$ -etoxiimino- $\square$ 2-( $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -tricl<sub>o</sub>  
roetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il- $\square$ 7-acetamido} -cefa  
losporanato sódico (667 mg), NaHCO<sub>3</sub> (90 mg) y 5-mer-  
capto-1-metil-1H-tetrazol (120 mg) son disueltos en  
20 ml de agua. La mezcla es agitada a 60°C durante 8 ho-  
ras y filtrada. El producto filtrado es ajustado a pH  
10 2,0 con HCl 1 N y el sólido es separado. El sólido sepa-  
rado es filtrado, lavado con agua y secado sobre penta-  
cloruro de fósforo bajo presión reducida para proporcio-  
nar ácido  $7\beta'$ -{ $\alpha$ -etoxiimino- $\square$ 2-( $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -tricl<sub>o</sub>roeto-  
xicarbonilamino)-tiazol-4-il- $\square$ 7-acetamido}-3-(1-metil-  
15 -1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico (238  
mg) que es idéntico a la muestra obtenida en el Ejemplo  
43, en todos los aspectos.

Ejemplo 45.-

20 A una suspensión de 2,92 g de ácido  $\alpha$ -eto-  
xiimino- $\square$ 2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il- $\square$ 7-acético en  
50 ml de cloruro de metileno se añaden 2,08 g de penta-  
cloruro de fósforo. La mezcla es agitada durante 2 ho-  
ras a la temperatura ambiente, tiempo después del cual  
25 se separa por destilación cloruro de metileno y el resi

duo es disuelto en 30 ml de acetona. La solución en acetona es añadida gota a gota, enfriando con hielo, en un período de 15 minutos, a la solución de 3,29 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 8,4 g de bicarbonato de sodio disueltos en una mezcla de 100 ml de agua y 50 ml de acetona. Después de que ha sido completada la adición, la solución obtenida es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas y es concentrada a presión reducida para eliminar acetona. El concentrado es lavado con acetato de etilo y ajustado a pH 2,0 con ácido clorhídrico 3 N enfriando con hielo, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa en acetato de etilo es lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido por destilación del disolvente para proporcionar 3,80 g de ácido 7  $\beta$  -{ $\alpha$ -etoxiimino-2-(cloroacetamido) tiazol-4-il]-acetamido} -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento: 63,1 %.

RMN(ppm, 60 MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,34(3H,t,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,56(2H, S ancha, 2-CH<sub>2</sub>), 3,95(3H,s,N-CH<sub>3</sub>), 4,05-4,50(4H,m, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- y 3-CH<sub>2</sub>), 4,24(2H,s,ClCH<sub>2</sub>CO), 5,04(1H,d, 6-H), 5,70(1H,d,7-H), 7,82(1H,s, protón de anillo tiazol).

IR(KBr,cm<sup>-1</sup>): 1760( $\beta$ -lactama), 1035(=N-O-C).

Ejemplo 46.

A una solución de 3,90 g de  $7\beta$ - $\{\alpha$ -etoxiimino- $\square$ 2-(cloroacetamido)tiazol-4-il $\square$ 7-acetamido $\}$ -3-  
5 -(1-metil-1H-tetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio en 50 ml de agua se añaden 1,52 g de tiourea. La mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante 3 horas y es ajustada a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N. Los precipitados resultantes son filtrados, lava  
10 dos con agua y secados para obtener 2,40 g de ácido  $7\beta$ - $\{\alpha$ -etoxiimino-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\square$ 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento: 73,1 %.

RMN(ppm, 60MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,26(3H,t,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,84(3H,s,  
15 N-CH<sub>3</sub>), 3,90-4,40(4H,m,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- y 3-CH<sub>2</sub>), 5,02(1H,d,6-H), 5,70(1H,d,7-H), 7,94(1H,s, protón de anillo tiazol).

IR(KBr,cm<sup>-1</sup>): 1770 ( $\beta$ -lactama), 1030(=N-O-C).

Ejemplo 47.

2,0 g de ácido  $7\beta$ - $\{\alpha$ -etoxiimino-(2-ami  
notiazol-4-il)-acetamido $\square$ 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il  
tiometil)-3-cefem-4-carboxílico son disueltos en 50 ml  
de ácido fórmico al 90%. A la solución se añaden 2,48 g  
25 de polvo fino de zinc, con agitación y enfriamiento a la

temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla es agitada adicionalmente durante 15 minutos. Después de que ha sido completada la reacción, los materiales insolubles son separados por filtración. En el producto filtrado se vierte éter para precipitar un sólido blanco, que es separado por centrifugación y lavado tres veces con éter y secado (rendimiento; 1,66 g). Este sólido blanco es disuelto en solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución es sometida a la purificación utilizando una columna de Amberlite XAD-2 y las fracciones eluidas con agua son liofilizadas para obtener  $7\beta$ -[2-amino-tiazol-4-il]-glicilamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio.

RMN(ppm, 100MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,94(3H,S,N- $\text{CH}_3$ ), 6,74(1H,S, protón de anillo tiazol).

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

UV( $\text{H}_2\text{O}$ , nm): 260(cefem)

#### Ejemplo 48.

(1) A una suspensión de 6,25 g de pentacloruro de fósforo en 45 ml de cloruro de metileno anhidro, enfriada a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añaden 20 ml de solución de cloruro de metileno anhidro que contiene 2,4 g de piridina y la solución mezclada es agitada durante 30 minutos. A la solución se añade gota a gota una solución de 9,3 g de

éster benzhidrónico de ácido 7  $\beta$ -(2-tienilacetamido)-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico  
co en 30 ml de cloruro de metileno anhidro durante 30  
minutos con agitación y manteniendo a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ .  
5 La mezcla es agitada adicionalmente durante 2 horas a  
la misma temperatura y luego enfriada a  $-30^{\circ}\text{C}$  hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  
seguido por adición gota a gota de 56 ml de metanol. La  
solución así obtenida es agitada durante 30 minutos, man-  
teniendo la temperatura de la solución entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y  $5^{\circ}\text{C}$ ,  
10 y se añaden gota a gota a ello 60 ml de agua seguido por  
agitación adicional durante 30 minutos. La capa en clo-  
ruro de metileno es lavada con solución acuosa saturada  
de NaCl y es concentrada. Al concentrado se añade una  
mezcla de agua y acetato de etilo, con agitación, para  
15 proporcionar 4,746 g de éster benzhidrónico de ácido  
7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-  
-4-carboxílico en forma de cristales. Rendimiento:  
64,0 %.

(2) A una suspensión de 2,05 g de ácido  $\alpha$ -eto-  
xiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)tiazol-4-il]-acético  
20 en 50 ml de cloruro de metileno se añaden, con enfria-  
miento, 1,50 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla  
es agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente y  
sometida a la destilación de cloruro de metileno. El  
25 residuo es disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano. La

solución en tetrahiurofurano es añadida gota a gota, mien-  
tras que se agita, a una solución de 2,92 g de éster benzid-  
rídico de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-  
metil)-3-cefem-4-carboxílico disueltos en 50 ml de cloru-  
5 ro de metileno absoluto, seguido por la adición de 2,87  
g de piridina, enfriando con hielo. Después de que ha  
sido completada la adición y de que la temperatura de la  
solución de reacción se hace la misma que la temperatura  
ambiente, la solución es agitada durante 2 horas y luego  
10 concentrada. El residuo es disuelto en una mezcla de 100  
ml de acetato de etilo y una pequeña cantidad de tetrahi-  
drofurano. La solución obtenida de este modo es lavada  
con ácido clorhídrico diluido, con solución acuosa de  
bicarbonato de sodio y con agua, en este orden, es seca-  
15 da sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada. El  
concentrado es purificado mediante una columna de gel de  
sílice. Las fracciones eluidas con la mezcla de acetato  
de etilo y cloroformo (1:1) son concentradas para obtener  
2,36 g de éster benzhidrídico de ácido 7 $\beta$ -{ $\alpha$ -etoxiimi-  
20 no-2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il)acetamido}-3-(1-me-  
til-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.  
Rendimiento: 50%.

RMN(ppm, 60MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,34(3H,t,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), 3,68(2H,  
S ancha, 2-CH<sub>2</sub>), 3,80(3H,s,N-CH<sub>3</sub>), 4,26(2H,s,ClCH<sub>2</sub>CO),  
25 5,04(1H,d,6-H), 5,92(1H,q,7-H), 6,94(1H,s,-CHPh<sub>2</sub>),

7,20-7,60(1OH,m,Ph<sub>2</sub>), 7,90(1H,S, protón de anillo tiazol), 8,45(1H,d,7-NH).

Ejemplo 49.

5 A una solución de 2,2 g de éster benzhidrúlico de ácido  $7\beta$  -{ $\alpha$ -etoxiimino-2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il}-acetamido} -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 20 ml de tetrahydrofurano se añade una solución de 550 mg de tiourea en  
10 20 ml de etanol, seguido por adición de 50 mg de bromuro de trietilbencilamonio. La mezcla es agitada durante 20 horas a la temperatura ambiente y concentrada. El residuo es disuelto en una mezcla de acetato de etilo y tetrahydrofurano, y la solución es lavada con solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua,  
15 seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución secada es sometida a destilación del disolvente para proporcionar un polvo, que es lavado con cloroformo y con éter y es secado. El procedimiento rinde  
20 1,047 g de éster benzhidrúlico de ácido  $7\beta$  -{ $\alpha$ -etoxiimino-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Rendimiento: 52,9%.

RMN(ppm, 60 MHz, CDCl<sub>3</sub>+d<sub>6</sub>-DMSO(3:1)): 1,38(3H,t,CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-),  
25 3,78(2H, s ancha, 2-CH<sub>2</sub>), 3,90(3H,s,N-CH<sub>3</sub>),

4,30(2H, S ancha, 3-CH<sub>2</sub>), 4,38(2H,q,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
5,14(1H,d,6-H), 6,00(1H,d,7-H), 6,88(1H,S,CHPh<sub>2</sub>),  
7,20-7,60(10H,m,Ph<sub>2</sub>), 7,48(1H,S, protón de anillo  
tiazol).

5

Ejemplo 50.-

A una solución de 750 mg de éster benzhidrí-  
lico de ácido 7  $\beta$  -[~~2~~]-etoxiimino-(2-aminotiazol-4-il)-  
-acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-carbem-  
10 -4-carboxílico en 10 ml de ácido fórmico al 90% se añaden  
654 mg de polvo fino de zinc, enfriando a -10°C. Después  
de que la mezcla es agitada durante 20 minutos a -10°C  
y adicionalmente durante 10 minutos a la temperatura am-  
biente, los materiales insolubles son separados por fil-  
15 tración. El producto filtrado es neutralizado con so-  
lución acuosa de bicarbonato de sodio y es extraído con  
acetato de etilo. La capa en acetato de etilo es lavada  
con agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro, tiem-  
po después del cual el disolvente es separado por desti-  
20 lación para proporcionar 465 mg de materiales espumados.  
Todos los materiales espumados son disueltos en una mez-  
cla de 2 ml de ácido trifluoroacético y 0,5 ml de anisol,  
son agitados durante 30 minutos, enfriando con hielo, y  
luego durante 5 minutos a la temperatura ambiente. La  
25 solución así obtenida es concentrada, y en el residuo

se vierte éter para precipitar un sólido. El sólido es lavado dos veces con éter y secado para obtener 320 mg de producto sólido. Este producto sólido es disuelto en una cantidad en exceso de solución acuosa de bicarbonato de sodio y es purificado con una columna de Amberlite XAD-2. Las fracciones eluidas con agua son liofilizadas para obtener 7  $\beta$ -[2-(aminotiazol-4-il)-glicilamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio. Este producto es idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 47, en todos los aspectos.

Ejemplo 51.

A una solución de 18,7 g de  $\alpha$ -etoxiimino- $\beta$ -oxobutirato de etilo en 100 ml de cloroformo se añade gota a gota gradualmente una solución de 15,9 g de bromo en 20 ml de cloroformo, enfriando con hielo. La solución es agitada durante 30 minutos a la misma temperatura y adicionalmente durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es lavada con agua, con solución acuosa de bicarbonato de sodio y luego con agua en este orden, seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución secada es sometida a la evaporación del disolvente, y al residuo se añaden 250 ml de etanol y 15,2 g de tiourea. De este modo mezcla es puesta a reflujo durante 2 horas y enfriada, seguido por la destilación del disolvente a presión reducida. Al residuo se añaden 250 ml de agua para precipitar un sólido.

lido que es recogido mediante filtración y lavado con agua y secado. El procedimiento proporciona 17,9 g de bromhidrato de  $\alpha$ -etoxiimino-2-aminotiazol-4-il-acetato de etilo. Rendimiento: 55%.

5 Análisis - Calculado para  $C_9H_{14}N_3O_3SBr$ :

C, 33,34; H, 4,35; N, 12,96

Encontrado C, 32,52; H, 3,98; N, 12,92

RMN(ppm, 100MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,30 y 1,32 (6H, dos t,  $\overline{CH_3CH_2}$ ),  
4,28 y 4,37(4H, dos q,  $\overline{CH_3CH_2}$ ), 7,63(1H,S, protón de  
10 anillo tiazol), 9,12(2H, S ancha,  $NH_2$ )

Ejemplo 52.

A una solución de 2,43 g de bromhidrato de  $\alpha$ -etoxiimino-2-aminotiazol-4-ilacetato de etilo en 25 ml de N.N-dimetilacetamida anhidra se añaden 1,43 g de cloruro de cloroacetilo enfriando y agitando. La solución es agitada durante 30 minutos enfriando con hielo y luego durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añaden 150 ml de acetato de etilo y la mezcla es lavada repetidamente con solución acuosa saturada de NaCl. La capa en acetato de etilo es secada sobre sulfato de magnesio anhidro, y sometida a la destilación del disolvente a presión reducida. Al residuo se añade agua para precipitar material sólido. El sólido es recogido por filtración y secado. El procedimiento proporciona 1,90 g de  $\alpha$ -etoxiimino-2-(cloroacetilamino)-tiazol-4-ilacetato de etilo. Rendimiento: 79%.

25 RMN(ppm, 100MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,24 y 1,27 (6H, dos t,

$\overline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ , 4,22(4H, dos q,  $\overline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ), 4,30(2H,S, $\overline{\text{ClCH}_2\text{CO}}$ ),  
7,99 (1H,S, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 53.

5 . 1,06 g de  $\alpha$ -etoxiimino-2-(cloroacetilamino)-  
tiazol-4-ilacetato de etilo son suspendidos en una solución  
de 0,94 g de hidróxido de potasio en una mezcla de 40 ml  
de etanol y 2 ml de agua, y la suspensión es agitada a la  
temperatura ambiente para convertirla en una solución,  
10 seguido por agitación adicional durante 45 minutos a la  
temperatura ambiente. La solución de reacción es sometida  
a la destilación de etanol bajo presión reducida y el re-  
siduo es ajustado a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N, en-  
friando con hielo, para precipitar cristales. Los crista-  
15 les son filtrados, lavados con agua y secados. El proce-  
dimiento rinde 0,88 g de ácido  $\alpha$ -etoxiimino-2-(cloroace-  
tilamino)-tiazol-4-ilacético. Rendimiento: 91%.

Análisis - Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{SCL}$ :

C, 37,05; H, 3,45; N, 14,41.

20 Encontrado: C 37,17; H, 3,44; N, 14,09

RMN(ppm, 100MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO): 1,28(3H,t, $\overline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ),  
4,22(2H,q, $\overline{\text{CH}_3\text{CH}_2}$ ), 4,32(2H,S, $\overline{\text{ClCH}_2\text{CO}}$ ),  
8,00(1H,S, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 54.

- 5 (1) A una solución de 5,03 g de N-( $\beta, \beta, \beta$ -tri  
cloroetoxicarbonil)-tiourea y 5,32 g de  $\alpha$ -etoxiimino-  
- $\beta$ -oxo- $\delta$ -bromobutirato de etilo en 50 ml de etanol se  
añaden 3,03 g de N,N-dimetilanilina y la mezcla es calen-  
tada durante 2 horas en baño María de 80°C. La solución  
de reacción es sometida a la destilación de etanol y el  
residuo es disuelto en acetato de etilo. La solución en  
10 acetato de etilo es lavada con ácido clorhídrico diluido  
y luego con agua, y es secada, seguido por la destilación  
del disolvente para proporcionar 7,85 g de  $\alpha$ -(2- $\beta, \beta, \beta$ -  
-tricloroetoxicarbonilaminotiazol-4-il)- $\alpha$ -etoxiiminoaceta-  
to de etilo en forma de un aceite.
- 15 (2) A una solución de 2,00 g de  $\alpha$ -(2- $\beta, \beta, \beta$ -  
-tricloroetoxicarbonilaminotiazol-4-il)- $\alpha$ -etoxiiminoace-  
tato de etilo en 40 ml de metanol se añaden 20 ml de hi-  
dróxido de sodio 1 N. La solución es agitada durante 2  
horas a 50°C y concentrada. Al concentrado se añaden 50  
20 ml de agua y la solución así obtenida es lavada dos veces  
con acetato de etilo. La capa acuosa es ajustada a pH  
2,0 con ácido clorhídrico 3 N para separar un sólido blan-  
co. El sólido blanco es filtrado, lavado con agua y seca-  
do para proporcionar 1,40 g de ácido  $\alpha$ -etoxiimino-2-  
25 -( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-ilacéti

co. Rendimiento: 74,9 %.

Análisis - Calculado para  $C_{10}H_{10}N_3O_5SCl_3$ :

C, 30,75; H, 2,58; N, 10,76

Encontrado: C, 30,87; H, 2,41; N, 10,66

5 RMN(ppm, 60MHz,  $d_6$ -DMSO): 1,13(3H,t, $\underline{CH_3CH_2}$ ),  
4,06(2H,q, $\underline{CH_3CH_2}$ ), 4,90(2H,s, $\underline{Cl_3CCH_2O}$ ),  
7,40(1H,s, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 55.

10 A una suspensión de 6,0 g de éster ter.-bu-  
tílico de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -amino-3-desacetoxice-  
falosporánico en 180 ml de N,N-dimetilacetamida se  
añaden, con agitación, 8,25 g de carboxianhídrido  
cíclico de ácido 2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonil-  
15 amino)-tiazol-4-il- $\alpha$ -hidroxiacético en forma de  
polvo y luego se agita adicionalmente durante una  
hora. La mezcla de reacción es bien agitada con 500  
ml de acetato de etilo y la capa orgánica es lavada  
con agua, con solución acuosa al 5% de bicarbonato  
20 de sodio y con solución acuosa saturada de NaCl en  
este orden, seguido por secado sobre sulfato de magne-  
sio anhidro. La capa en acetato de etilo es sometida  
a la destilación de acetato de etilo para proporcio-  
nar 10,2 g de éster ter-butílico de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-  
25 -7 $\beta$ -[2-( $\beta, \beta, \beta$ -tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-

-4-il- $\alpha$ -hidroxiacetamido-7-3-desacetoxicefalosporánico en forma de un aceite. A una solución de este producto oleoso en 400 ml de ácido fórmico al 90% se añaden 10 g de polvo fino de zinc enfriando y agitando, y la mezcla es hecha reaccionar durante 2 horas. Después de que los materiales insolubles son separados por filtración, el producto filtrado es añadido a 200 ml de solución acuosa saturada de NaCl, y la solución resultante es extraída con acetato de etilo. La capa en acetato de etilo es lavada con agua y secada, seguido por la destilación de acetato de etilo para obtener 5,3 g de éster ~~terbutílico~~ de ácido 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -[2-aminotiazol-4-il]- $\alpha$ -hidroxiacetamido-7-3-desacetoxi-cefalosporánico bruto en forma de un aceite.

Este producto oleoso es añadido a una mezcla de 25 ml de ácido trifluoroacético y 25 ml de anisol enfriando con hielo, y la mezcla es agitada durante 30 minutos en el mismo estado. En la mezcla de reacción se vierten 200 ml de éter absoluto, y los precipitados resultantes son recogidos mediante filtración. Los precipitados son disueltos en 30 ml de solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, y la solución así obtenida es hecha pasar a través de una columna de Amberlite XAD-2, seguido por elución con agua. El procedimiento rinde 525 mg de 7 $\alpha$ -metoxi-7 $\beta$ -[2-aminotiazol-4-il]- $\alpha$ -hidro

xiacetamido  $\gamma$ -3-desacetoxicefalosporanato de sodio en forma de un polvo.

Análisis - Calculado para  $C_{14}H_{15}O_6N_4S_2Na \cdot 2H_2O$ :

C, 36,67; H, 4,17; N, 12,22

5            Encontrado    C, 36,23; H, 4,38; N, 11,97

RMN(ppm, 100MHz,  $CF_3COOD$ ): 2,15(3H,S,3- $CH_3$ ), 3,45(3H,S,7- $OCH_3$ ), 6,25(1H,S, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 56.

10                    A una solución de 27,3 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxobutirato de etilo en 120 ml de cloroformo se añade gota a gota una solución de 25,3 g de bromo en 30 ml de cloroformo durante un período de 30 minutos. La solución es agitada durante 1 hora a la temperatura ambiente, y es lavada con solución acuosa diluída de bicarbonato de sodio y con agua y es secada. La solución secada es sometida a la destilación del disolvente para proporcionar un producto oleoso bruto de  $\alpha$ -metoxiimino- $\beta$ -oxo- $\delta$ -bromobutirato de etilo. El producto

15

20                    bruto es disuelto en 250 ml de etanol y se añaden a ello 24 g de tiourea, seguido por puesta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, los precipitados son recogidos por filtración, lavados con etanol y luego suspendidos en 300 ml de una mezcla de acetato de

25                    etilo y tetrahidrofurano (1:1). A la suspensión se

añaden 200 ml de solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio y la mezcla es agitada a fondo. La capa orgánica es secada y sometida a la destilación del disolvente para proporcionar cristales, seguido por lavado con éter. El método proporciona 16,86 g de  $\alpha$ -metoxiimino-(2-aminotiazol-4-il)-acetato de etilo. Punto de fusión: 112-113°C.

Análisis - Calculado para  $C_8H_{11}N_3O_3S$ :

C, 41,91; H, 4,84

Encontrado : C, 41,20; H, 4,70

RMN(ppm, 60MHz,  $CDCl_3$ ): 4,04(3H, S,  $OCH_3$ ), 7,44(1H, 3, protón de anillo tiazol).

#### Ejemplo 57.

A una solución de 10 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-acetato de etilo en 100 ml de dimetilacetamida se añaden gota a gota 5,91 g de cloruro de cloroacetilo, enfriando con hielo. Después de la agitación durante 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción es vertida en hielo-agua y la solución resultante es extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada y secada, seguido por la destilación de disolvente para proporcionar 12,66 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il]-acetato de etilo en forma de cristales. Punto de fusión 81-82°C.

Análisis - Calculado para  $C_{10}H_{12}N_3O_4SCl$ :

C, 39,29; H, 3,96

Encontrado : C, 38,74; H, 3,58

RMN(ppm, 60MHz,  $CDCl_3$ ): 4,10(3H,S, $OCH_3$ ),

5 4,24(2H,S, $ClCH_2CO-$ ) 7,94(1H,S, protón  
de anillo tiazol).

Ejemplo 58.

10 12,66 g de  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloro  
acetamido)-tiazol-4-il]-acetato de etilo se añaden a una  
solución de 11,74 g de hidróxido de potasio en una mezcla  
de 25 ml de agua y 500 ml de etanol. Tras agitar durante  
20 minutos a la temperatura ambiente, la solución de reac-  
15 ción es sometida a la destilación de etanol bajo presión  
reducida. El residuo es añadido a agua, y la solución  
resultante es acidificada con adición de ácido clorhídri-  
co 1 N, seguido por separación por filtración de los ma-  
teriales insolubles. El procedimiento rinde 10,54 g de  
20  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il]-  
-acetato de etilo. Punto de fusión: 182-183°C.

Análisis - Calculado para  $C_8H_8N_3O_4SCl$ :

C, 34,60; H, 2,90; N, 15,13

Encontrado: C, 34,53; H, 3,00; N, 14,80

RMN(ppm, 60MHz,  $d_6$ -DMSO): 4,00(3H,S, $OCH_3$ ), 4,38(2H,S,

25  $ClCH_2CO$ ), 8,00(1H,S, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 59.

A una suspensión de 555,4 mg de ácido  
 $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)thiazol-4-il]-7-acé  
5 tico en 5 ml de cloruro de metileno se añaden 416,3 mg  
de pentacloruro de fósforo, enfriando con hielo. La  
solución resultante es agitada durante 30 minutos y se  
añade a ello n-hexano para precipitar 620 mg de sal de  
ácido clorhídrico de cloruro de  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-  
-(cloroacetamido)-thiazol-4-il]-7-acetilo.  
10 Análisis - Calculado para  $C_8H_7N_3O_3SCl_2 \cdot HCl$  :  
C, 28,89; H, 2,42; N, 12,63  
Encontrado: C, 28,35; H, 2,81; N, 12,00  
5,26 g de la sal antes mencionada son añ  
15 didos, enfriando con hielo, a una solución de 2,66 g de  
piridina y 4 g de éster ter.-butílico de ácido 7-aminoce  
falosporánico en 60 ml de cloruro de metileno. Des-  
pués de la agitación durante 1 hora a la temperatura am-  
biente, se añaden 60 ml de cloroformo a la mezcla de reac  
20 ción y la solución resultante es lavada dos veces con  
ácido clorhídrico 0,5 N y luego con agua. Después de  
secar, la solución es sometida a la destilación para obte-  
ner 5 g de polvo blanco de éster ter.-butílico de ácido  
7 $\beta$ -{ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-thiazol-4-il]-7-  
25 acetamido}-cefalosporánico. Punto de fusión: 126-127°C.

Análisis - Calculado para  $C_{22}H_{26}N_5O_8S_3Cl$ :

C, 44,93; H, 4,46; N, 11,91

Encontrado : C, 44,74; H, 4,64; N, 11,61

RMN(ppm, 60 MHz,  $CDCl_3$ ): 1,50(9H,S, t- $C_4H_9$ ),

5 2,10(3H,S,  $CH_3CO$ ), 4,10(3H,S, $OCH_3$ ),

4,28(2H,S, $ClCH_2CO$ ), 7,84 (1H,S, protón

de anillo tiazol).

#### Ejemplo 60

10

5 g de éster ter.-butílico de ácido

$7\beta$ -{ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-  
-4-il]- $\gamma$ -acetamido]}-cefalosporánico, obtenido en el

Ejemplo 59, 970,5 mg de tiourea y 250 mg de bromuro

de trietilbencilamonio son disueltos en una mezcla

15

de 25 ml de etanol y 500 ml de tetrahydrofurano. La

solución es agitada a la temperatura ambiente duran-

te una noche. La mezcla de reacción es vertida en

100 ml de solución acuosa al 10% de bicarbonato de

sodio y es extraída con acetato de etilo. La capa en

20

acetato de etilo es separada y concentrada. El con-

centrado oleoso es sometido a cromatografía en columna

rellena con gel de sílice para obtener 2,23 g de éster

ter-butílico de ácido  $7\beta$ -[ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -(2-ami-  
notiazol-4-il)-acetamido]- $\gamma$ -cefalosporánico en forma

25

de un polvo.

RMN(ppm, 60MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,54(9H,S,t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>),  
2,08,S, CH<sub>3</sub>CO), 4,12(3H,S,OCH<sub>3</sub>), 7,45(1H,S,  
protón de anillo tiazol).

5 Este polvo es disuelto en una mezcla de  
1,6 ml de anisol y 16 ml de ácido trifluoroacético y  
la solución es agitada durante 2 horas a la temperatu-  
ra ambiente, seguido por la adición de 200 ml de una  
mezcla de éter y hexano (10:1) para precipitar sal de  
ácido trifluoroacético de ácido 7β-[α-metoxiimino-  
10 -α-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-7-cefalosporánico,  
que es recogida por filtración y lavada con éter. Rend-  
imiento: 1,45 g.

RMN(ppm, 60 MHz, CF<sub>3</sub>COOH): 1,85(3H,S,CH<sub>3</sub>CO), 4,00(3H,S,  
OCH<sub>3</sub>), 7,74(1H,s, protón de anillo tiazol);

15 Ejemplo 61.

Una solución de 450 mg de sal de ácido  
trifluoroacético de ácido 7β-[α-metoxiimino-α-(2-  
-aminotiazol-4-il)-acetamido]-7-cefalosporánico y 170 mg  
20 de bicarbonato de sodio en 5 ml de agua es hecha pasar  
a través de una columna de Amberlite XAD-2 y eluida con  
agua. El procedimiento rinde 141 mg de 7β-[α-metoxi-  
imino-α-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-7-cefalospora-  
nato de sodio. Punto de fusión 162-163°C (con descom-  
25 posición).

Análisis - Calculado para  $C_{16}H_{16}N_5O_5SNa \cdot 2H_2O$ :

C, 37,43; H, 3,93; N, 13,64

Encontrado: C, 37,10; H 4,13; N, 13,34

RMN(ppm, 100MHz,  $D_2O$ ): 2,17(3H,S,  $CH_3CO$ ), 4,13(3H,S,  
5  $OCH_3$ ), 7,58(1H,S, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 62.

Sal de ácido trifluoroacético de ácido

10  $7\beta$ -[ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-  
-cefalosporánico es disuelta en una solución de 272 mg de  
1-metil-5-mercapto-1H-tetrazol, 555 mg de bicarbonato de  
sodio y 68 mg de bromuro de trietilbencilamonio en 10 ml  
de agua. La solución es calentada a 60°C en atmósfera de  
15 nitrógeno durante 6 horas. Después de enfriar, la solu-  
ción de reacción es hecha pasar a través de una columna  
de Amberlite XAD-2 y es eluida con agua y luego con eta-  
nol al 2,5%. El método rinde  $7\beta$ -[ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -(2-  
-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio. Punto de  
20 fusión: 174-175°C (con descomposición).

Análisis - Calculado para  $C_{16}H_{16}N_9O_5S_3Na \cdot 2H_2O$ :

C, 33,74; H, 3,54; N, 22,13

Encontrado : C, 34,25; H, 3,81; N, 21,69

RMN(ppm, 100MHz,  $D_2O$ ): 4,10(3H,S,N- $CH_3$ ), 4,14(3H,S, $OCH_3$ ),  
25 7,58(1H,S, protón de anillo tiazol).

El método antes mencionado proporciona una pequeña cantidad de 7 $\beta$ -[ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-desacetilcefalosporanato de sodio, como un subproducto.

5 Punto de fusión: 195-196°C (con descomposición).

Análisis - Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na·3H<sub>2</sub>O:

C, 34,35; H, 4,11; N, 14,30

Encontrado: C, 34,43; H, 4,13; N, 13,14

RMN(ppm, 60MHz, D<sub>2</sub>O): 4,04(3H,s, OCH<sub>3</sub>), 7,46(1H,s,

10 protón de anillo tiazol), 3,52(2H,q,2-CH<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 63.

A una suspensión de 3,4 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en 25 ml de dimetilacetamida se añaden 2,0 g de sal de ácido clorhídrico de cloruro de  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il]-acetilo, con agitación. Después de la agitación adicional durante 12 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción es vertida en agua y extraída con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo es lavado con agua y secado, así como sometido a la destilación del disolvente. Al residuo se añade acetato de etilo y se separan por filtración materiales insolubles. El producto filtrado es concentrado a presión reducida para obtener producto

15  
20  
25

bruto de 1,114 g de ácido  $7\beta$ - $\{\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il]-7-acetamido $\}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en forma de un aceite. El producto oleoso es disuelto en 20 ml de una mezcla de etanol y tetrahidrofurano (1:1) y se añaden a la solución 430 mg de tiourea, seguido por agitación durante 15 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción es concentrada hasta sequedad bajo presión reducida y se añaden al residuo 10 ml de agua, seguido por agitación para precipitar materiales insolubles. Los materiales insolubles son recogidos por filtración y disueltos en solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio. La solución es hecha pasar a través de una columna de Amberlite XAD-2, y es eluída con agua y luego con etanol al 2,5% para obtener  $7\beta$ -[ $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio. Este producto es idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 62, en todos los aspectos.

#### Ejemplo 64

Una solución de 10,45 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -metoxiimino- $\alpha$ -[2-(tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-7-acético en una mezcla de ácido clorhídrico al 10% y etanol, es hidrogenada catalíticamente sobre 8,0 g de paladio al 5% sobre carbón a la temperatura

ambiente a presión atmosférica. Tras la absorción de dos equivalentes de hidrógeno, el catalizador en la mezcla de reacción es separado por filtración y el producto filtrado es concentrado hasta sequedad bajo presión reducida. Por medio del procedimiento se obtienen 7,43 g de sal de ácido clorhídrico de éster etílico de ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -[2-(tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético (rendimiento: 72%). Este producto es suspendido en acetato de etilo y la suspensión obtenida es lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto oleoso obtenido por la destilación del disolvente es disuelto en 60 ml de N,N-dimetilformamida, y a la solución se añaden 4,2 g de tetrametilguanidina y luego 3,94 g de ter-butiloxicarbonilazida, seguido por la agitación durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con ácido clorhídrico 1 N y luego con solución acuosa saturada de NaCl, y es secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El producto oleoso obtenido por la destilación del disolvente es purificado por una cromatografía en columna rellena con gel de sílice. El método proporciona 4,06 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ter-butiloxi-carbonilamino- $\alpha$ -[2-(tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético (rendimiento 46,5%).

Punto de fusión: 94-95°C.

Análisis - Calculado para  $C_{15}H_{20}N_3O_6SCl_3$ :

C, 37,79; H, 4,23; N, 8,81

Encontrado : C, 37,64; H, 4,28; N, 8,73

5

Ejemplo 65.

A una solución de 2,80 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ter.-butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -[2-(tricloroetoxicarbonilamino)-tiazol-4-il]-acético en 60 ml de ácido fórmico al 90% se añaden 2,80 g de polvo fino de zinc, enfriando y agitando. La mezcla es agitada durante 1 hora y se separa por filtración polvo fino de zinc. El producto filtrado es vertido en agua y la solución resultante es extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua, y es secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La destilación del disolvente proporciona 1,26 g (rendimiento 71,2 %) de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ter.-butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(2-amino tiazol-4-il)-acético en forma de cristales. Punto de fusión 143-144°C.

10

15

20

Análisis - Calculado para  $C_{12}H_{19}N_3O_4S$ :

C, 47,83; H, 6,35; N, 13,95

Encontrado : C, 47,79; H, 6,27; N, 13,70

25

Ejemplo 66.

A una solución de 1,26 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ter.-butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(2-aminotiazol-4-il)-acético en 5 ml de N,N-dimetilacetamida se añaden 708 mg de cloruro de cloroacetilo con agitación. Después de la agitación durante 1 hora más a la temperatura ambiente, la solución de reacción es vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua, y es secada sobre sulfato de magnesio anhidro. La destilación del disolvente proporciona 1,435 g de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ter-butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il)-acético en forma de cristales (rendimiento: 90,8%). Punto de fusión: 192-193°C.

15 Análisis - Calculado para  $C_{14}H_{20}ClN_3O_5S$  :  
C, 44,50; H, 5,34; N, 11,12  
Encontrado : C, 44,87; H, 5,55; N, 10,94

#### Ejemplo 67.

20 A una solución de 920 mg de éster etílico de ácido  $\alpha$ -ter.-butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -(2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il)-acético en 20 ml de etanol se añaden 1,4 ml de solución acuosa que contiene 681 mg de hidróxido de potasio y la mezcla es agitada durante 15 minutos a la temperatura ambiente. La solución de reac-

ción es concentrada hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo es disuelto en agua. La solución acuosa es ajustada a pH 2,0 con ácido clorhídrico 1 N y es extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con  
5 agua y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente es destilado para obtener 690 mg de ácido  $\alpha$ -ter.-butiloxicarbonilamino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il]- $\gamma$ -acético en forma de cristales (rendimiento: 81%). Punto de fusión 169-170°C (con descomposición).

10 Análisis - Calculado para  $C_{12}H_{16}ClN_3O_5S$  :  
C, 41,21; H, 4,61; N, 12,01  
Encontrado: C, 41,40; H, 4,68; N, 11,74

#### Ejemplo 68.

A una suspensión de 349 mg de ácido  $\alpha$ -ter.-  
15 -butiloxicarbonilalmino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)tiazol-4-il]- $\gamma$ -acético en 5 ml de cloruro de metileno se añaden 249 mg de pentacloruro de fósforo, y la mezcla es agitada a la temperatura ambiente. La mezcla es añadida gota a gota con agitación a la solución de 494 mg de éster di  
20 fenilmetílico de ácido  $\gamma$ -amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico disueltos en 5 ml de cloruro de metileno, seguido por la adición de 474 mg de piridina. Después de ello, se continúa la agitación durante 1 hora más a la temperatura ambiente. La so-  
25 lución de reacción es lavada con ácido clorhídrico 0,5

N y luego con agua, y es secada. El producto oleoso obtenido por la destilación del disolvente es purificado mediante una cromatografía en columna rellena con gel de sílice. El procedimiento proporciona 513 mg de éster difenilmetílico de ácido  $\gamma$ - $\beta$ -{ $\alpha$ -ter.-butiloxicarbonil amino- $\alpha$ -[2-(cloroacetamido)-tiazol-4-il]- $\gamma$ -acetamido]}-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

A una solución de 407 mg de este producto en 40 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y etanol (1:1) se añaden 152 mg de tiourea, y la mezcla es agitada durante 15 horas a la temperatura ambiente. La solución de reacción es concentrada a presión reducida y el residuo es disuelto en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo es lavada con agua y luego secada. El producto oleoso obtenido por la destilación del disolvente es disuelto en 5 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético y anisol (10:1), y la solución es agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente, seguido por vertido de la misma en 50 ml de éter para precipitar un producto cristalino. El producto cristalino es recogido por filtración para proporcionar sal de ácido trifluoroacético de ácido  $\gamma$ - $\beta$ -[2-aminotiazol-4-il]-glicilamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Este producto es disuelto

en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio y la solución es hecha pasar a través de una columna de Amberlite XAD-2, seguido por la elución con agua. El método proporciona 103 mg de  $7\beta$  - [ (2-aminotiazol-4-il)-glicilamido ] -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato sódico. Este producto es idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 47, en todos los aspectos.

Ejemplo 69.

10 A una solución de 11 g de éster etílico de 2-aminotiazol-4-ilglicina en 100 ml de dimetilacetamida se añaden gota a gota 17 g de cloruro de cloroacetilo durante 40 minutos enfriando con hielo, y la mezcla es agitada a la temperatura ambiente durante la noche. A la  
15 mezcla de reacción se añaden 200 ml de hielo-agua y la mezcla es extraída con acetato de etilo. La capa orgánica es lavada con agua, secada y concentrada para obtener 14,8 g de éster etílico de 2-cloroacetamidotiazol-4-il-N-cloroacetilglicina en forma de cristales incoloros. Punto de fusión 102,5-103,5°C.

RMN(ppm, 60MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4,16(2H, S, ClCH<sub>2</sub>CO),  
4,32(2H, S, ClCH<sub>2</sub>CO), 5,74(1H, d,  
-CH-COOH), 7,14(1H, S, protón de  
NH  
anillo tiazol).

25

Ejemplo 70.

A una solución de 3,54 g de éster etílico de 2-cloroacetamidotiazol-4-il-N-cloroacetilglicina en 30 ml de etanol se añade gota a gota una solución de 1,68 g de hidróxido de potasio en 15 ml de agua enfriando con hielo, seguido por la agitación durante 15 minutos. Se separa etanol por destilación bajo presión reducida y el residuo es acidificado con ácido clorhídrico al 10%, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa en acetato de etilo es lavada con agua y secada. La destilación de acetato de etilo proporciona 2,38 g de 2-cloroacetamidotiazol-4-il-N-cloroacetilglicina en forma de cristales incoloros. Punto de fusión: 184-186°C.

RMN(ppm, 60MHz,  $d_6$ -DMSO): 4,36(2H,S,ClCH<sub>2</sub>CO),  
4,58(2H,S,ClCH<sub>2</sub>CO), 5,66(1H,d,  $\underset{\text{NH}}{\text{-CH-COO}}$ ),  
7,40(1H,S, protón de anillo tiazol).

Ejemplo 71.

A una suspensión de 752 mg de 2-cloroacetamido-tiazol-4-il-N-cloroacetilglicina en 10 ml de cloruro de metileno se añaden 499 mg de pentacloruro de fósforo. La mezcla es homogeneizada con agitación a la temperatura ambiente. La mezcla homogeneizada es añadida a una suspensión de 600 mg de ácido 7 $\beta$ -amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carbo

xílico suspendidos en 10 ml de dimetilacetamida y la mezcla resultante es agitada durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida en hielo-agua y la mezcla es acidificada con ácido clorhídrico al 10%, seguido por la extracción con acetato de etilo. Después de haber sido lavado con agua y secado, el extracto es sometido a destilación para proporcionar producto bruto de ácido 7β-[2-cloroacetamidotiazol-4-il)-N-cloroacetilglicilamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en forma de un aceite. El producto bruto es disuelto en 100 ml de etanol y a la solución se añaden 456 mg de tiourea, seguido por agitación durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se separa etanol por destilación a presión reducida y el residuo es disuelto en solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio, que es hecha pasar a través de una columna de Amberlite XAD-2, seguido por elución con agua para obtener 113 mg de 7β-[2-aminotiazol-4-il)-glicilamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio. Este producto es idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 47, en todos los aspectos.

La presente solicitud que corresponde a las presentadas en Japón, el 19 de Diciembre de 1.974, bajo el número 146567/74 y Gran Bretaña, el 9 de Junio de

1.975, bajo el número 24611/75 (Provisional), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

### REIVINDICACIONES

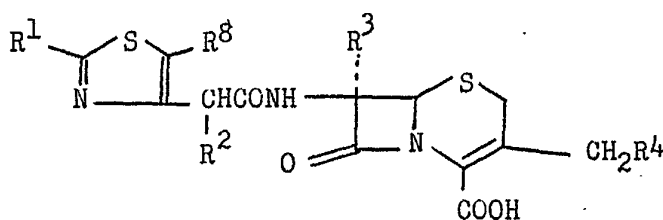
10

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.- Un procedimiento para preparar un compuesto de cefem de la fórmula

20

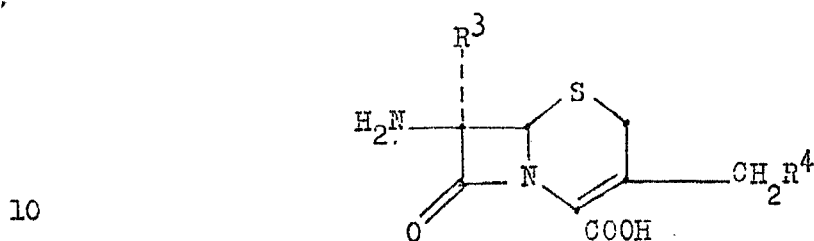


25

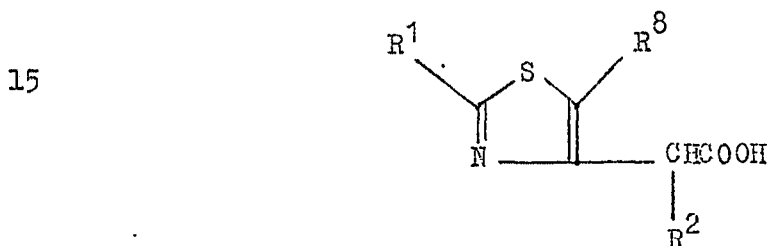
en que R<sup>1</sup> representa un grupo amino o hidroxilo que puede estar protegido; R<sup>2</sup> representa un grupo amino o hidroxilo o un grupo convertible en estos grupos; R<sup>3</sup>

26-12-75

representa hidrógeno o un grupo metoxi o un grupo convertible en el grupo metoxi;  $R^4$  representa hidrógeno o un radical de un compuesto nucleófilo, y  $R^8$  representa hidrógeno o un halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en que  $R^3$  y  $R^4$  son como antes se definen o una sal o éster del mismo, con un compuesto de la fórmula



20 en que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^8$  son tal como se definen arriba, o una sal o derivado reactivo del mismo, seguido, si es necesario, por eliminación del grupo protector y/o conversión del grupo convertible.

25 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  representa un grupo

amino que puede estar protegido, y  $R^8$  representa hidrógeno.

5 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el grupo convertible en un grupo amino o hidroxilo es  $=NR^5$ , en donde  $R^5$  representa hidroxilo o un grupo alcoxi inferior.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que  $R^5$  representa un grupo alcoxi inferior.

10 5ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de cefem.

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

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

Madrid, 16. ABR. 1977

P.A. Alberto de Elzaburu  
Por Poderes

