



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	19 A1
	21	456.625	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		8-3-77	

PATENTE DE INVENCION

*F.P. 20.VI.78*

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
9425/76	9-3-76	GRAN BRETAÑA
41145/76	4-10-76	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>C07D//A61K</i>	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDOS 3-CEFEM-4-CARBOXILICOS 3,7-SUBSTITUIDOS"

71 SOLICITANTE (S)	(FP/162-77/EN File:1647)
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 3, 4-Chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)
Takashi Kamiya, Kunihiko Tanaka, Yoshiharu Nakai y Kazuo Sakane

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE	(P.- 65.284)
DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ	

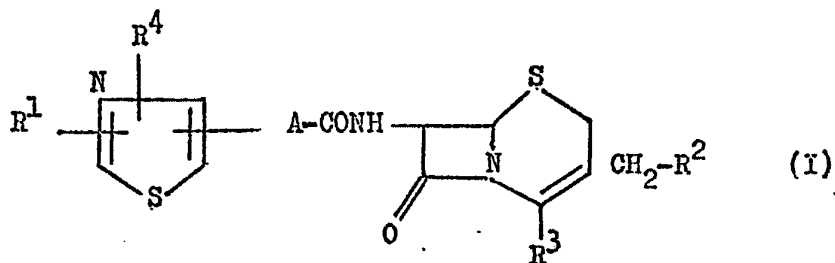
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUN 1978

1 La presente invención se relaciona con un proce-  
 dimiento para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-  
 -4-carboxílicos 3,7-disustituídos, y sus sales farmacéuti-  
 camente aceptables. Más particularmente trata de un proce-  
 5 dimiento para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-  
 -4-carboxílicos 3,7-disustituídos y sus sales farmacéuti-  
 camente aceptables, que tienen actividades antimicrobia-  
 nas.

10 Por lo tanto, una finalidad de la presente inven-  
 ción consiste en obtener compuestos de ácidos 3-cefem-4-  
 -carboxílicos 3,7-disustituídos y sus sales farmacéuti-  
 camente aceptables.

15 Dichos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxíli-  
 cos 3,7-disustituídos son nuevos y se pueden representar  
 mediante la siguiente fórmula general (I)



25 donde  $R^1$  es amino, alquilamino inferior, amino protegido,  
 alquilamino inferior protegido, hidroxilo o alcoxi inferior,

$R^2$  es hidrógeno, aciloxi, piridinio o un grupo  
 25 tio heterocíclico que puede tener uno o más sustituyen-  
 tes apropiados,

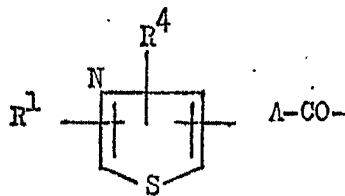
$R^3$  es carboxi o su derivado,

A es carbonilo, hidroxialquileo(inferior) o hi-  
 droxialquileo(inferior) protegido, y

30  $R^4$  es hidrógeno o halógeno, o

1  $R^2$  y  $R^3$  están enlazados entre sí para representar un grupo de la fórmula -COO-,

5 donde  $R^3$  es -COO- cuando  $R^2$  es piridinio, a condición que  $R^2$  no sea acetoxi o 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio cuando el grupo de la fórmula



10

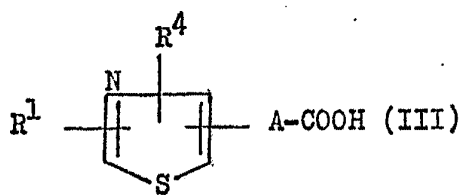
es 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetilo o 2-hidroxi-2-[2-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino-1,3-tiazol-4-il]acetilo.

15 De acuerdo con la presente invención, los compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos (I) se pueden preparar mediante varios procedimientos que se ilustran en el siguiente esquema, en el cual el procedimiento que comprende la etapa (II)  $\rightarrow$  (I) es un procedimiento fundamental, y los demás son procedimientos alternativos.

20

Procedimiento 1

25

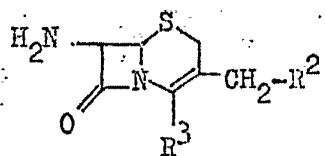


30

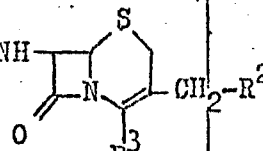
230278

1

5



o su derivado reactivo en el grupo carboxi

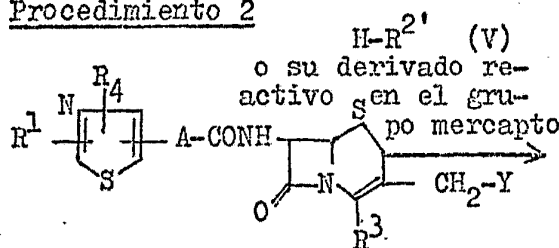


(II)

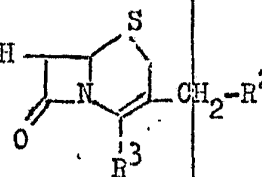
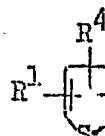
(I)

o su derivado reactivo en el grupo amino

10

Procedimiento 2

H-R<sup>2'</sup> (V)  
o su derivado reactivo en el grupo mercapto

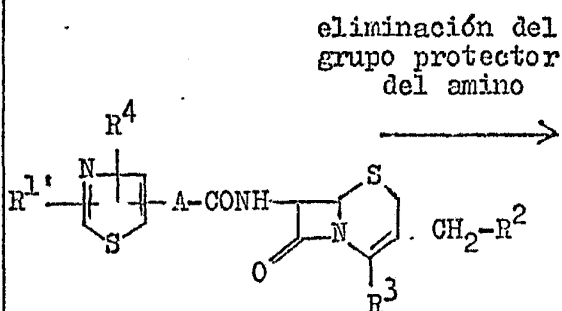


15

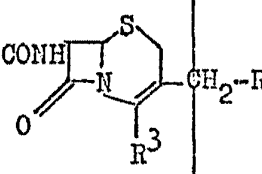
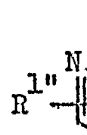
(IV)

(Ia)

20

Procedimiento 3

eliminación del grupo protector del amino



25

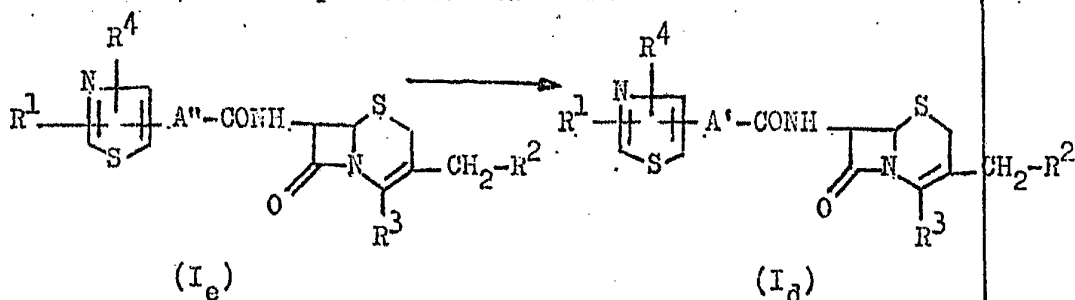
(I<sub>c</sub>)(I<sub>b</sub>)

30

1

Procedimiento 4eliminación del grupo  
protector del hidroxilo

5

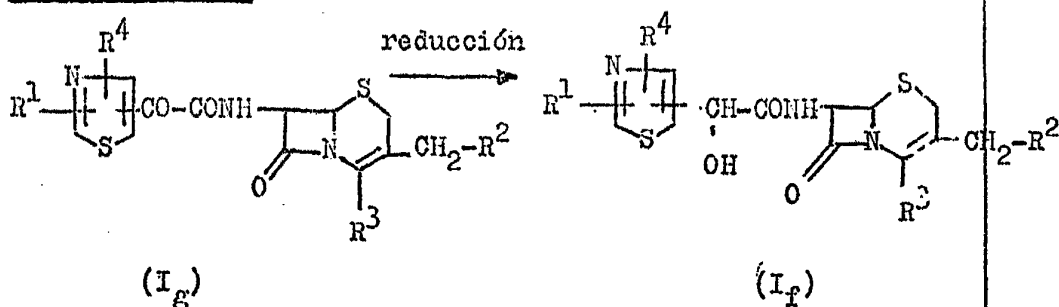


10

Procedimiento 5

reducción

15



donde:

20

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y A tienen cada cual el significado ya definido;

$R^{1'}$  es amino protegido o alquilamino inferior protegido,

$R^{1''}$  es amino o alquilamino inferior,

25

$R^{2'}$  es un grupo tio heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes apropiados,

A' es hidroxialquileo (inferior)

A'' es hidroxialquileo (inferior) protegido, e

Y es un grupo convencional, capaz de ser reemplazado por el residuo ( $-R^{2'}$ ) de un compuesto de la fórmula  $HR^{2'}$ ,

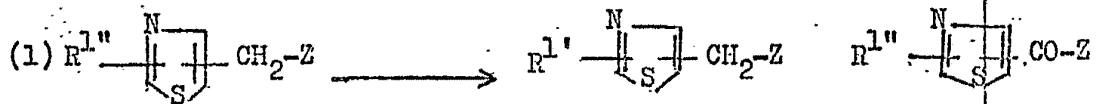
donde  $R^{2'}$  tiene el significado ya definido.

30

1

Los compuestos iniciales (III) y (XV) se pueden preparar mediante procedimientos que están ilustrados por el siguiente esquema.

5

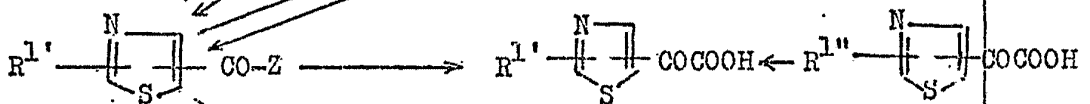


(VI)  
o su derivado reactivo  
en el grupo amino

(VII)

(III<sub>i</sub>)

10

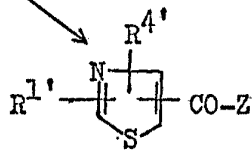


(III<sub>a</sub>)

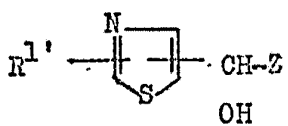
(III<sub>b</sub>)

(III<sub>1</sub>)

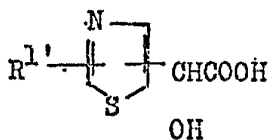
15



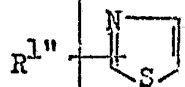
(III<sub>j</sub>)



(III<sub>d</sub>)

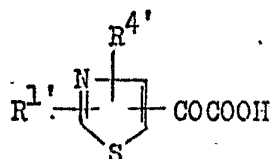


(III<sub>c</sub>)



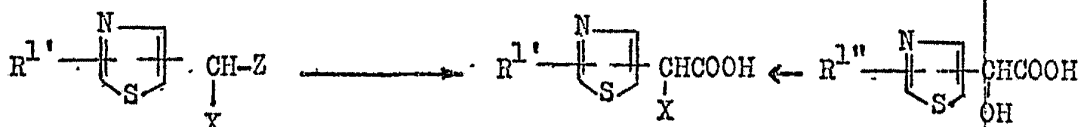
(IX)

20



(III<sub>k</sub>)

25



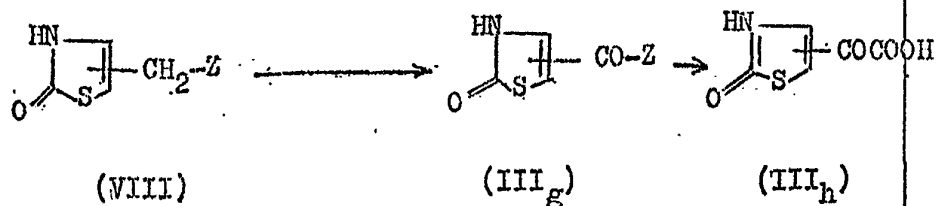
(III<sub>e</sub>)

(III<sub>f</sub>)

(III<sub>m</sub>)

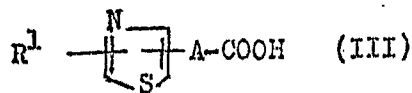
1

(2)

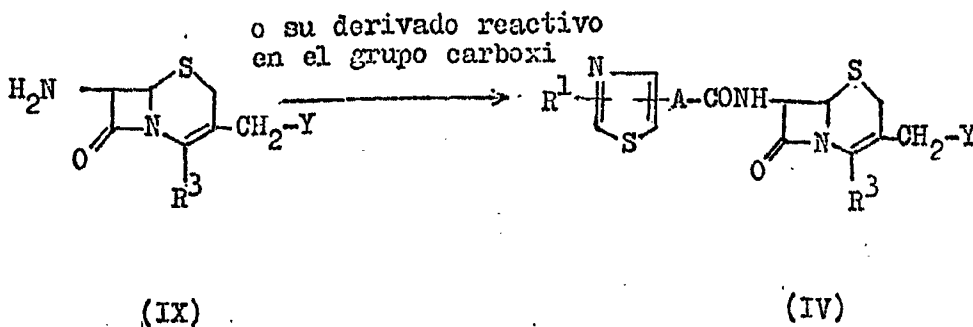


5

(3)



10



15

o su derivado reactivo  
en el grupo amino

20

donde  
R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>1''</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A e Y tienen cada cual el significa-  
do ya definido,

R<sup>4</sup> es halógeno

X es hidroxil protegido, y

25

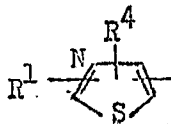
Z es carboxil protegido.

En cuanto a los compuestos (I) y (Ia)-(Ig), que  
son objeto del procedimiento, y los compuestos de partida  
(III), (IIIa)-(IIIm), (IV) y (VI)-(VIII), ha de quedar en-  
tendido que incluyen isómeros tautómeros.

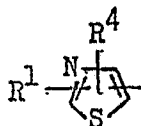
30

230278

1 Quiere decir que si el grupo de la fórmula

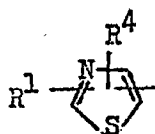


5 (con tal que R<sup>1</sup> sea amino, alquilamino inferior, amino protegido o hidroxilo, y R<sup>4</sup> tenga el significado ya definido) en la fórmula de dichos compuestos objeto y de partida adopta la fórmula



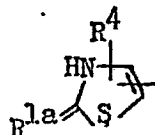
10

(R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen cada cual el significado ya definido) dicho grupo de la fórmula



15

se puede representar también alternativamente mediante su fórmula tautómera

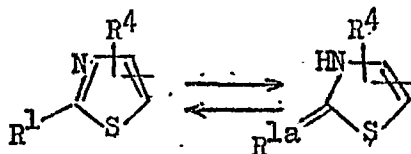


20

(R<sup>1a</sup> es imino, alquilimino inferior, imino protegido u oxo, y R<sup>4</sup> tiene el significado ya definido). Es decir que ambos grupos se encuentran en estado de equilibrio, y este tauto-

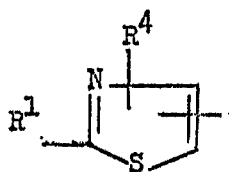
25

merismo se puede representar mediante el siguiente equilibrio



30

1                   Estos tipos de tautomerismo de los compuestos ami-  
no- e hidroxitiazólicos, arriba señalados, son bien conoci-  
dos en la literatura y es obvio para toda persona práctica  
5 en la materia que ambos isómeros tautómeros son fácilmente  
convertibles recíprocamente y están incluidos en la catego-  
ría del compuesto en sí. Por lo tanto, ambas formas tautó-  
meras de los compuestos objeto (I) y (I<sub>a</sub>) - (I<sub>g</sub>) y los com-  
puestos iniciales (III), (III<sub>a</sub>) - (III<sub>m</sub>), (IV) y (VI) - (VIII)  
10 están claramente incluidas en el alcance de la presente in-  
vención. En esta memoria descriptiva, los compuestos obje-  
to del procedimiento y los compuestos iniciales, inclusive  
el grupo de dichos isómeros tautómeros, se representan tan  
sólo para mayor conveniencia mediante una de las expresio-  
nes para los mismos, es decir la fórmula



20                   Sales farmacéuticamente aceptables, convenientes,  
de los ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos, de  
fórmula (I), son sales atóxicas convencionales y pueden in-  
cluir sales metálicas, tal como una sal alcalinometálica  
(por ejemplo, la sal sódica, la potásica, etc.) y sales de  
metales alcalinotérreos (por ejemplo, la sal de calcio, la  
25 sal de magnesio, etc.), sales amónicas, sales de aminas or-  
gánicas (por ejemplo, la sal trimetilamínica, la sal trie-  
tilamínica, la sal piridínica, la sal picolínica, la sal  
diciclohexilamínica, la sal N,N'-dibenciletilenodiamínica,  
etc.), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos,  
30 maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos,

1 toluenosulfonatos, etc.), sales de ácidos inorgánicos, (por  
ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos,  
etc.), o sales con aminoácidos (por ejemplo, la arginina,  
el ácido aspártico, el ácido glutámico, etc.), y lo simi-  
5 lar.

A continuación se explican detalladamente diversas  
definiciones incluídas en el alcance de la presente inven-  
ción, y se ofrecen ejemplos ilustrativos de las mismas.

10 La palabra "inferior" significa 1 hasta 6 átomos  
de carbono.

Fracciones alquilo inferior convenientes, compren-  
didas por las expresiones "alquilamino inferior" y "alqui-  
lamino inferior protegido", pueden incluir metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, y  
15 similares.

Grupos protectores convenientes, comprendidos por  
la expresión "amino protegido" y "alquilamino inferior pro-  
tegido", pueden incluir acilo y grupos protectores conven-  
cionales, que no sean el grupo acilo, tales como bencilo y  
20 lo similar.

Fracciones hidroxiprotegidas, convenientes, com-  
prendidas por la expresión "hidroxialquileno(inferior) pro-  
tegido, pueden incluir grupos aciloxi e hidroxí substituí-  
dos por un grupo protector convencional, que no sea el gru-  
po acilo, tal como tetrahidropiranioloxi y lo similar.  
25

Acilo y fracciones acilo apropiadas, comprendidas  
por la palabra "aciloxi", pueden incluir carbamilo, tio-  
carbamilo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo que con-  
tienen un anillo aromático o heterocíclico. Y ejemplos apro-  
piados de dicho acilo con alcanilo inferior (por ejemplo,  
30

1 formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, vale-  
-rilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.);  
alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, metoxycarbonilo, eto-  
xicarbonilo, propoxycarbonilo, 1-ciclopropiletotoxicarbonilo,  
5 isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo,  
pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, etc.); alcanosulfo-  
nilo inferior (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propa-  
nosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.);  
arenosulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, tosilo, etc.);  
10 aroilo (por ejemplo, benzilo, toluilo, naftilo, ftalilo,  
indanocarbonilo, etc.); y lo similar. Como ya se dijo, la  
fracción acilo puede tener uno hasta diez substituyentes  
apropiados, tales como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo,  
yodo o flúor), ciano, alquilo inferior (por ejemplo, metilo,  
15 etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.), alquenilo infe-  
rior (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.), o lo similar, ejem-  
plos apropiados de los cuales son el mono- (o di- o tri-)  
haloalcanoilo(inferior) (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc.).

20 Alcoxi inferior conveniente puede incluir metoxi,  
etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, y lo simi-  
lar.

25 Grupos heterocíclicos convenientes, comprendidos  
por la expresión "grupo tio heterocíclico que puede tener  
uno o más substituyentes apropiados", son grupos heterocí-  
clicos, monocíclicos o policíclicos, saturados o insatura-  
dos, que contienen al menos un heteroátomo tal como oxíge-  
no, azufre, nitrógeno, y lo similar.

30 Grupos heterocíclicos especialmente preferidos  
son grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales  
como grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8

- 1 miembros, que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno; por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirrimidilo, pirazinilo, piradizini-  
5 2,3-triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc; grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.);  
10 grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizini-  
15 grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;  
20 grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno  
25 (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.;  
30

1 grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.);

5 grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.), y lo similar, en que el grupo heterocíclico puede tener uno hasta cuatro substituyentes apropiados, tales como alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc.); alqueno inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, etc.); arilo (por ejemplo, fenilo, toliilo, etc.); halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor); amino y lo similar.

15 Derivados carboxílicos convenientes pueden incluir -COO- y carboxi protegido, tal como un éster carboxílico o lo similar.

20 Ejemplos convenientes de dicho éster son ésteres de alquilo inferiores (por ejemplo el éster metílico, el éster etílico, el éster propílico, el éster isopropílico, el éster butílico, el éster isobutílico, el éster pentílico, el éster hexílico, el éster 1-ciclopropiletílico, etc.); ésteres de alqueno inferiores (por ejemplo, el éster vinílico, el éster alílico, etc.);

25 ésteres de alquino inferiores (por ejemplo, el éster etínico, el éster propínico, etc.); ésteres de mono- (o di- o tri-)haloalquilo inferiores (por ejemplo, el éster 2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroetilico), etc.);

30 ésteres de inferior alcaniloxialquilo(inferiores) (por

- 1 ejemplo, el éster acetoximetílico, el éster propioniloximetílico, el éster butiriloximetílico, el éster valeriloximetílico, el éster pivaloiloximetílico, el éster 2-acetoxietílico, el éster 2-propioniloxietílico, etc.);
- 5 ésteres de inferior alcanosulfonilalquilos (inferiores) (por ejemplo, el éster 2-mesiletílico, etc.);
- ésteres de fenilalquilos (inferiores), que pueden tener uno o más substituyentes apropiados (por ejemplo, el éster bencílico, el éster 4-metoxibencílico, el éster 4-nitrobencílico,
- 10 el éster fenético, el éster tritético, el éster difenilmetílico, el éster bis(metoxifenil)metílico, el éster 3,4-dimetoxibencílico, el éster 4-hidroxi-3,5-di-t-butilbencílico, etc.);
- ésteres arílicos que pueden tener uno o más substituyentes apropiados (por ejemplo, el éster fenílico, el éster toli-
- 15 lico, el éster t-butilfenílico, el éster xilílico, el éster mesitílico, el éster cumenílico, etc.), y lo similar.
- Fracciones alquileno inferior convenientes, comprendidas por las expresiones "hidroxialquileno (inferior)"
- 20 e "hidroxialquileno (inferior) protegido", incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno y lo similar, de entre los cuales se prefieren hidroxialquileno  $C_{1-2}$  e hidroxialquileno protegido  $C_{1-2}$ , y los más preferidos son el hidroximetileno y el hidroximetileno protegido.
- 25 Convenientes "grupos convencionales capaces de ser reemplazados por un residuo de un compuesto de la fórmula  $H-R^{2'}$ " en el símbolo Y, incluyen átomos de halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, etc.), grupos azido, grupos aciloxi tales como alcanoiloxi inferior (por ejemplo, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, etc.), y aro-
- 30

1 loxi (por ejemplo, benzofloxi, teluofloxi, etc.), y lo si-  
milar.

Halógenos apropiados incluyen los ya mencionados.

5 "Carboxi protegido" apropiado puede incluir un éster como los ya mencionados.

A continuación se explicarán detalladamente los diversos procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula (I), objeto de los mismos.

#### Procedimiento 1

10 El compuesto (I) o una sal del mismo se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (II) o su derivado reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxi, o una sal del mismo.

15 Derivados reactivos convenientes del compuesto (II), en el grupo amino, pueden incluir imino del tipo de base de Schiff o su isómero tautómero del tipo de la anamina, formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto carbonílico; un derivado silílico, formado por la  
20 reacción del compuesto (II) con un compuesto silílico tal como la bis(trimetilsilil)acetamida, o lo similar; un derivado formado por reacción del compuesto (II) con tricloruro de fósforo o fosgeno, y lo similar.

25 Sales convenientes del compuesto (II) pueden incluir una sal por adición de ácido, tal como una sal de ácido orgánico (por ejemplo el acetato, el maleato, el tartrato, el bencenosulfonato, el toluenosulfonato, etc.), o una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el fosfato, etc.); una sal metálica (por ejemplo, la sal sódica, la sal potásica, la  
30

- 1 sal de calcio, la sal de magnesio, etc.); sales amónicas; sales amónicas orgánicas (por ejemplo, la sal trietilamínica, la sal dicitclohexilamínica, etc.), y lo similar.
- 5 Derivados reactivos convenientes en el grupo carboxi del compuesto (III) pueden incluir haluros ácidos, anhídridos ácidos, una amida activada, un éster activado, y lo similar. Ejemplos apropiados son cloruros ácidos; azidas ácidas; anhídridos ácidos mixtos con un ácido tal como el ácido fosfórico substituído (por ejemplo, ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc.); ácido dialquilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alquilcarbónico, ácidos carboxílicos alifáticos (por ejemplo, el ácido piválico, el ácido pentanoico, el ácido isopentanoico, el ácido 2-etilbutírico, o el ácido tricloroacético, etc.), o ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, el ácido benzóico, etc.); anhídridos ácidos simétricos; una amida activada con imidazol, imidazol 4-substituído, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado (por ejemplo, el éster cianometílico, el éster metoximetílico, el éster dimetiliminometílico  $\left[ (\text{CH}_3)_2\text{N}^+ = \text{CH}- \right]$ , el éster vinílico, el éster propargílico, el éster p-nitrofenílico, el éster 2,4-dinitrofenílico, el éster tricloro fenílico, el éster pentaclorofenílico, el éster mesilfenílico, el éster fenilazofenílico, el tioéster fenílico, el tioéster p-nitrofenílico, el tioéster p-cresílico, el tioéster carboximetílico, el éster piranílico, el éster piridílico, el éster piperidílico, el tioéster 8-quinolínico, o un éster con la
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

1 N-hidroxisuccinimida, la N-hidroxitftalimida, o el 1-hidroxi-6-cloro-1H-benzotriazol, y lo similar. Estos derivados reactivos se pueden elegir a voluntad, según el tipo del compuesto (III) a usar.

5 Por lo común, la reacción se lleva a cabo en un solvente convencional, tal como agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina, o cualquier otro solvente orgánico que  
10 no influya adversamente en la reacción. De entre estos solventes se pueden usar solventes hidrófilos en mezcla con agua.

15 Cuando el compuesto (III) se usa en forma de ácido libre, o su sal se forma en la reacción, la reacción se realiza con preferencia en presencia de un convencional agente de condensación, tal como la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, la N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, la N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, la N,N-dietilcarbodiimida, la N,N-diisopropilcarbodiimida, la  
20 N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, el N,N-carbonil-bis(2-metilimidazol), la pentametilenoqueteno-N-ciclohexilimina, la difenilqueteno-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito trialquílico, polifosfato etílico, polifosfato isopropílico, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, la sal de 2-etil-  
25 -7-hidroxi-bencisoxazoilo, la sal intramolecular del hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)-isoxazolio, el cloruro de (clorometileno)dimetilamonio, el 1-(p-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-1H-benzotriazol, o lo similar.

30

230278

1 La reacción se puede efectuar también en presencia  
de una base inorgánica u orgánica, tal como bicarbonato al-  
calinometálico, triálquilamina(inferior), piridina, N-al-  
quilmorfolina(inferior), N,N-dialquilbencilamina(inferior),  
5 o lo similar. La temperatura de la reacción no es crítica,  
y por lo común la reacción se lleva a cabo con enfriamien-  
to o a temperatura ambiente.

El alcance de la presente invención comprende el  
caso en que el grupo hidroxilo libre se transforma en el gru-  
po formiloxi durante la reacción.

#### Procedimiento 2

Los compuestos de la fórmula (I<sub>a</sub>) o una sal de  
los mismos se pueden preparar por reacción del compuesto  
(IV) o una sal del mismo con el compuesto (V) o su deriva-  
do reactivo en el grupo mercapto.

El compuesto de partida (IV), que ha de ser usa-  
do en el presente procedimiento, se puede preparar por  
reacción del compuesto (IX) o su derivado reactivo en el  
grupo amino, o una sal del mismo, con el compuesto (III) c  
su derivado reactivo en el grupo carboxi, Las condiciones  
20 de la reacción para preparar el compuesto (IV) son subs-  
tancialmente las mismas que para la preparación del com-  
puesto (I), ya descriptas en la explicación del Procedi-  
miento 1; por tanto, los detalles correspondientes se pue-  
den encontrar en la explicación del Procedimiento 1, le-  
yendo " compuesto (IX)" en lugar de "compuesto (II)". Quie-  
re decir que apropiados derivados reactivos en el grupo  
amino del compuesto (IX) son iguales a los mencionados con  
respecto al compuesto (II), la sal apropiada del compuesto  
30 (IX) es la misma que la del compuesto (II), y las condicio-

1 nes, los solventes, la temperatura de la reacción, etc.,  
-también son iguales a los usados en el Procedimiento 1.

5 Derivados reactivos apropiados en el grupo mercapto del compuesto (V) pueden incluir una sal metálica, tal como una sal alcalinometálica (por ejemplo la sal sódica, la sal potásica, etc.), una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, la sal de magnesio, etc.), o lo similar.

10 La reacción del compuesto (IV) o su sal con el compuesto (V) o su derivado reactivo en el grupo mercapto, se realiza con preferencia en un solvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenceno, dimetilformamida, metanol, etanol, dimetilsulfóxido, o cualquier otro solvente orgánico que no afecte adversamente la reacción, con preferencia un solvente altamente polar. De entre estos sol-  
15 ventes se pueden usar solventes hidrófilos, en mezcla con agua. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo en un medio neutro. Cuando el compuesto (IV) o el compuesto (V) se usa en forma libre, se prefiere realizar la reacción en presencia de una base, tal como un hidróxido alcalinometálico, un carbonato alcalinometálico, un bicarbonato alcalinometálico, una trialkilamina, o lo similar. La temperatura de la reacción no es crítica, y por lo común la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o temperatura ligeramente elevada.

25 El alcance de la presente invención incluye el caso en que el grupo amino protegido y/o el grupo hidroxil protegido y/o el derivado carboxílico se transforman en el correspondiente grupo amino libre y/o grupo hidroxil y/o grupo carboxil, durante la reacción o durante el tratamiento posterior a la misma.

30

1 Procedimiento 3

Los compuestos de fórmula ( $I_p$ ) o sus sales se pueden preparar, sometiendo el compuesto ( $I_c$ ) o una sal del mismo a una reacción de eliminación del grupo protector del amino.

5 Esta reacción de eliminación se realiza de acuerdo con un método convencional, tal como hidrólisis, reducción o lo similar. La hidrólisis puede incluir un método que emplea un ácido o una base, o hidrazina, y lo similar. Estos métodos se pueden elegir según el tipo de grupo protector a eliminar.

10 De entre estos métodos, la hidrólisis con un ácido es el más común y preferido para eliminar grupos protectores tales alcoxycarbonilo (por ejemplo, t-pentiloxycarbonilo, etc.), alcoxycarbonilo sustituido, aralcoxycarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, etc.), aralcoxycarbonilo sustituido, tritilo, feniltio sustituido, aralquilideno sustituido, alquilideno sustituido, cicloalquilideno sustituido, o lo similar. Ácidos convenientes incluyen, por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y lo similar; el ácido más conveniente es uno que se pueda separar fácilmente de la mezcla de reacción de manera convencional, tal como por destilación bajo presión reducida; por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, etc. El ácido conveniente para la reacción se puede elegir según el tipo de grupo protector a eliminar.

20 Cuando la reacción de eliminación se efectúa con ácido, se la pueda llevar a cabo en presencia o ausencia de un solvente. Solventes apropiados incluyen solventes orgánicos

30

1 hidrófilos, agua, o solventes mezclados con agua. La hidrólisis con hidrazina se emplea comúnmente para eliminar un grupo protector como, por ejemplo, italoilo.

5 La eliminación reductiva se emplea, por lo general, para eliminar grupos protectores tales como, por ejemplo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 2-piridilmetoxicarbonilo, etc. Una reducción apropiada puede incluir, por ejemplo, la reducción con un borohidruro alcalinometálico (por ejemplo, el borohidruro sódico, etc.), la reducción con una combinación de un metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro, etc.) o dicho metal juntamente con un compuesto metálico (por ejemplo, cloruro cromoso, acetato cromoso, etc.), y un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido clorhídrico, etc.); y la reducción catalítica. Catalizadores apropiados para la reducción catalítica incluyen, por ejemplo, níquel Raney, óxido de platino, paladio sobre carbón, y otros catalizadores convencionales.

20 De entre los grupos protectores, por lo general el grupo acilo se puede eliminar por hidrólisis, como ya se mencionó, y mediante otros métodos de hidrólisis convencionales. En particular, el grupo trifluoroacetilo se puede eliminar fácilmente por tratamiento con agua en presencia o ausencia de la base; y grupos alcoxicarbonilo sustituidos por halógeno, y grupos 8-quinoliloxicarbonilo se eliminan comúnmente por tratamiento con un metal pesado tal como cobre, cinc o lo similar.

30 La temperatura de la reacción no es crítica y se puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo de

1 grupo protector para el grupo amino y según el método de eliminación, como ya se mencionó, y la presente reacción se realiza preferentemente en condiciones moderadas, con enfriamiento o a temperatura ligeramente elevada.

5 La presente invención incluye en su alcance los casos en que el derivado carboxílico se transforma en el grupo carboxi libre, y/o el grupo hidroxílico protegido se transforma en el grupo hidroxílico libre, durante la reacción o en el tratamiento subsiguiente a la misma.

10 Procedimiento 4

Los compuestos de fórmula (I<sub>a</sub>) o sus sales se pueden preparar, sometiendo el compuesto (I<sub>c</sub>) o una sal del mismo a una reacción de eliminación del grupo protector del hidroxilo.

15 La presente reacción de eliminación se realiza de acuerdo con un método convencional, como la hidrólisis, la reducción o lo similar. La hidrólisis puede incluir un método que emplea un ácido, una base, o lo similar. Estos métodos se pueden elegir según el tipo del grupo protector a eliminar.

20 La hidrólisis con ácido es uno de los métodos más comunes y preferidos para eliminar grupos protectores tales como tetrahidropiraniilo, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo sustituido, adamantiloxicarbonilo, alquilideno sustituido, cicloalquilideno sustituido, y similares. Ácidos convenientes incluyen, por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido clorhídrico, y similares. El ácido apropiado para la reacción se puede elegir según el gru-

1 po protector a eliminar, y otros factores. La hidrólisis con ácido se puede realizar en presencia de un solvente, tal como un solvente orgánico hidrófilo, agua, o mezclas de solventes y agua.

5 La hidrólisis con una base se emplea con preferencia para eliminar el grupo acilo. Bases apropiadas incluyen, por ejemplo, bases inorgánicas tales como metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio, etc.), sus hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos, o lo similar, y bases  
10 orgánicas tales como trialquilaminas (por ejemplo, la trimetilamina, la trietilamina, etc.), la picolina, la N-metilpirrolidina, la N-metilmorfolina, el 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno, el 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano, el  
15 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-7, y lo similar. La hidrólisis con una base se efectúa a menudo en agua o en un solvente orgánico hidrófilo, o en mezclas de solventes y agua.

Por lo general, la reducción se emplea para eliminar, por ejemplo, grupos tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, 3-piridilmetoxicarbonilo, etc.

La reducción empleada para la reacción de eliminación de la presente invención puede incluir, por ejemplo, la reducción con un metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro, etc.), o una combinación de un compuesto metálico (por  
25 ejemplo, cloruro cromoso, acetato cromoso, etc.) y un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido clorhídrico, etc.); y la reducción catalítica en presencia de un catalizador metálico.  
30 Catalizadores metálicos convenientes para la reducción

1 catalítica incluyen, por ejemplo, níquel Raney, óxido de platino, paladio sobre carbón, y otros catalizadores convencionales.

5 Cuando el grupo protector es acilo, éste se puede eliminar, por general, mediante la hidrólisis ya descrita u otros métodos de hidrólisis convencionales.

10 En particular, por lo común el trifluoroacetilo se puede eliminar por tratamiento con agua en presencia o ausencia de la base; y alcóxicarbonilo sustituido por halógeno, y 8-quinoliloxicarbonilo se elimina comúnmente por tratamiento con un metal pesado, tal como cobre, plomo, cinc, etc.

15 La temperatura de la reacción no es crítica, y se puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo del grupo protector y el método de eliminación, y la presente reacción se realiza con preferencia en condiciones moderadas, es decir con enfriamiento o ligero calentamiento.

20 La presente invención incluye en su alcance los casos en que el derivado carboxílico se transforma en el grupo carboxi libre, y/o el grupo amino protegido se transforma en el grupo amino libre, durante la reacción efectuada o después de haberse efectuado la misma.

#### Procedimiento 5

25 Los compuestos de fórmula (I<sub>f</sub>) o sus sales se pueden preparar, por reducción del compuesto (I<sub>g</sub>) o una sal del mismo.

30 La presente reducción se efectúa mediante métodos convencionales, tal como un método que emplea un borohidruro alcalinometálico (por ejemplo, borohidruro sódico, borohidruro potásico, etc.), o lo similar.

1 Por lo común, la presente reducción se lleva a ca-  
bo en un solvente que no influye adversamente en la reac-  
ción, por ejemplo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano,  
dioxano, y lo similar. Esta reducción se puede llevar a ca-  
5 bo también en presencia de una base inorgánica u orgánica,  
tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio,  
etc.), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio, cal-  
cio, etc.), su hidróxido, carbonato o bicarbonato, trialki-  
lamina(inferior) (por ejemplo, la trimetilamina, la trieti-  
10 lamina, etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfo-  
lina, 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno, 1,4-diazabicyclo(2,-  
2,2)octano, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-7, o lo simi-  
lar.

15 La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
presente reacción se realiza preferentemente en condicio-  
nes moderadas, es decir con enfriamiento o ligero calenta-  
miento.

A continuación se explicarán detalladamente los  
procedimientos para preparar los compuestos iniciales (III).

20 Los compuestos iniciales (III<sub>c</sub>) se pueden prepa-  
rar por reducción del compuesto (III<sub>b</sub>), y los compuestos  
iniciales (III<sub>g</sub>) se pueden preparar por reducción de los  
compuestos (III<sub>a</sub>), respectivamente. El método de la reac-  
ción, es decir las condiciones de la reducción y de la reac-  
25 ción, el solvente, la temperatura de la reacción, etc., son  
iguales a los que se usan en la reacción del Procedimiento  
5, razón por la cual sus detalles no se describirán nueva-  
mente y se pueden encontrar en la explicación del Procedi-  
miento 5.

30 El compuesto (VII) se puede preparar, haciendo

1 reaccionar el compuesto (VI) o su derivado reactivo en el  
grupo amino, o una sal del mismo, con un agente protector  
del amino; y el compuesto inicial (IIIa) se puede preparar  
por reacción del compuesto (IIIi) o su derivado reactivo en  
5 el grupo amino, o una sal del mismo, con un agente protec-  
tor del amino; y el compuesto (IIIb) se puede preparar,  
haciendo reaccionar un compuesto (III<sub>1</sub>) o su derivado reac-  
tivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con un agente  
protector del amino; y el compuesto inicial (IIIf) se pue-  
10 de preparar por reacción del compuesto (IIIm) o su deriva-  
do reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con un  
agente protector del amino, respectivamente.

Apropiados derivados reactivos en el grupo amino  
de los compuestos (VI), (IIIi), (III<sub>1</sub>) y (IIIm), y sales  
15 apropiadas de los compuestos (VI), (IIIi), (III<sub>1</sub>) y (IIIm)  
pueden incluir las mismas sustancias que las ya menciona-  
das en las explicaciones de los derivados reactivos en el  
grupo amino del compuesto (II) o (IX), y sales del compues-  
to (II) o (IX) respectivamente.

20 Apropiados agentes protectores del amino pueden  
incluir agentes acilizantes, los que a su vez pueden in-  
cluir isocianatos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos,  
y los correspondientes isotiocianatos; y ácidos carboxíli-  
cos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, y los corres-  
25 pondientes ácidos sulfónicos, ésteres de ácidos carbónicos,  
y el ácido carbámico; y los correspondientes tioácidos, y  
los derivados reactivos de los susodichos ácidos.

Apropiados derivados reactivos de los ácidos pre-  
citados pueden incluir los mismos que los ya mencionados  
30 en la explicación de los "derivados reactivos en el grupo

1 carboxílico del compuesto (III)". El ejemplo del grupo pro-  
tector (por ejemplo, el grupo acilo) a introducir en el gru-  
po amino en los compuestos (VI), (III<sub>i</sub>), (III<sub>1</sub>) y (III<sub>m</sub>) me-  
diante el susodicho agente protector del amino (por ejemplo,  
5 un agente acilizante), puede ser el mismo grupo protector  
(por ejemplo, el grupo acilo) que el ya mencionado en la  
explicación del grupo protector en las expresiones "amino  
protegido" y "alquilamino inferior protegido".

La presente reacción (por ejemplo, una reacción  
10 de acilización) se realiza de manera similar a la ya des-  
cripta con respecto a la reacción del compuesto (II) o su  
derivado reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo,  
con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo  
carboxílico.

15 El compuesto de partida (III<sub>a</sub>) se puede preparar  
por oxidación del compuesto (VII), y el compuesto de par-  
tida (III<sub>g</sub>) se puede preparar por oxidación del compuesto  
(VIII).

La presente reacción de oxidación se efectúa según  
20 un método convencional que se emplea para transformar un  
así llamado grupo metileno activado en un grupo carbonilo.  
Quiere decir que la presente oxidación se efectúa mediante  
un método convencional, por ejemplo usando un agente oxi-  
dante convencional tal como el dióxido de selicio, com-  
25 puestos trivalentes del magnaeso (por ejemplo, el acetato  
manganoso y el permanganato de potasio, etc.) o lo simi-  
lar. Por lo común, la presente oxidación se lleva a cabo en  
un solvente que no influye adversamente en la reacción,  
por ejemplo agua, dioxano, tetrahidrofurano, y lo simi-  
lar.

1 La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
reacción se realiza con preferencia con calentamiento.

5 El compuesto inicial (IIIb) se puede preparar, sometiendo el compuesto inicial (IIIa) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; el compuesto inicial (IIIg) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIc) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; y el compuesto inicial (IIIh) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIg) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; y el compuesto inicial (IIIk) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIj) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi, respectivamente.

15 En la presente reacción de eliminación se pueden emplear todos los métodos convencionales que se usan en la reacción de eliminación del carboxi protegido, por ejemplo, la hidrólisis, la reducción, etc.

20 Cuando el grupo protector es un éster, se lo puede eliminar por hidrólisis. La hidrólisis se realiza con preferencia en presencia de una base o un ácido. Bases convenientes incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales como metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio, etc.), sus hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos, trialkilaminas (por ejemplo la trimetilamina, la trietilamina, etc.), la picolina, el 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno; el 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano, el 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-7, o lo similar. Ácidos apropiados incluyen ácidos orgánicos (por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, etc.), y ácidos inor-

1 gánicos (por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido brom-  
hídrico, el ácido sulfúrico, etc.). La reducción se puede  
emplear para eliminar grupos protectores tales como el éster  
2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroetilico, o lo si-  
5 milar. La reducción aplicable a la reacción de eliminación  
de la presente invención puede incluir, por ejemplo, la  
reducción con una combinación de un metal (por ejemplo,  
cinc, amalgama de cinc, etc.) o una sal de cromo (por ejem-  
plo, cloruro cromoso, acetato cromoso, etc.) y un ácido  
10 orgánico o inorgánico (por ejemplo, el ácido acético, el  
ácido propiónico, el ácido clorhídrico, etc.), y la reduc-  
ción en presencia de un catalizador metálico. Los catali-  
zadores metálicos para reducción catalítica incluyen, por  
ejemplo, catalizadores de platino (por ejemplo, alambre de  
16 platino, platino esponjoso, negro de platino, coloide de  
platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo, pa-  
ladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, pala-  
dio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de ba-  
rio, paladio sobre carbón vegetal, paladio sobre gel de  
20 sílice, coloide de paladio, etc.), catalizadores de níquel  
(por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel, níquel Ra-  
ney, níquel Urushibara, etc.), y lo similar.

La temperatura de la reacción no es crítica y se  
puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo del  
25 grupo protector del carboxi, y según el método de la eli-  
minación.

El compuesto inicial (IIIe) se puede preparar por  
reacción del compuesto (IIIId) con un agente protector del  
hidroxi. Como agente protector del hidroxi se puede usar  
30 un agente convencional que sea capaz de introducir un

1 grupo protector como los ya ejemplificados, en el grupo  
hidroxi, para proporcionar hidroxi protegido. Apropriados  
agentes protectores del hidroxi pueden incluir, por ejem-  
plo, un agente acilizante, inclusive los ya mencionados  
5 en la explicación del agente acilizante con respecto al  
agente protector del amino, un compuesto olefínico hetero-  
cíclico (por ejemplo, el 3,4-dihidro-2H-pirano, etc.), y  
lo similar. El ejemplo del grupo acilo a introducir en el  
grupo hidroxi en el compuesto (IIIId) mediante el susodicho  
10 agente acilizante puede ser el ya mencionado en la expli-  
cación de la fracción acilo en la expresión "aciloxi".

La presente reacción, usando un compuesto olefí-  
nico heterocíclico, se realiza con preferencia en presen-  
cia de un catalizador ácido, tal como el ácido p-tolueno-  
15 sulfónico, el ácido clorhídrico, el oxiclórico de fósforo,  
o lo similar. Por lo común, la presente reacción se lleva  
a cabo en un solvente que no influye adversamente en la  
reacción, por ejemplo el acetato etílico, tetrahidrofurano,  
dioxano, y similares, en condiciones anhidras.

20 La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
presente reacción se produce suficientemente con enfria-  
miento o a temperatura ambiente.

El compuesto inicial (IIIi) y su sal se pueden  
preparar, sometiendo el compuesto (IIIa) a una reacción  
25 de eliminación del grupo protector del amino.

La presente reacción de eliminación se realiza  
de manera similar a la ejemplificada en la reacción de eli-  
minación del Procedimiento 3.

El compuesto inicial (IIIj) se puede preparar por  
30 reacción del compuesto (IIIa) con un agente halogenante.

1                   Agentes halogenantes apropiados incluyen halógeno  
-(por ejemplo, cloro, bromo, etc.), ácido trihaloisocianú-  
rico (por ejemplo, el ácido tricloroisocianúrico), etc.),  
N-halosuccinimida (por ejemplo, la N-clorosuccinimida, la  
5 N-bromosuccinimida, etc.), y lo similar.

                  Por lo común, la presente invención se lleva a ca-  
bo en un solvente que no afecta adversamente la reacción;  
por ejemplo, dimetilformamida, dioxano, ácido acético, y  
lo similar.

10                   La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
reacción se realiza con preferencia a temperatura ambiente  
o con calentamiento.

                  El compuesto inicial (IIIa) se puede preparar por  
reacción del compuesto (IX) con ácido glioxílico.

15                   Esta invención se realiza comúnmente en un solven-  
te que no influye adversamente en la reacción, por ejemplo  
agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloruro de metileno,  
dimetilformamida, y lo similar.

20                   La presente reacción se lleva a cabo comúnmente en  
presencia de una base, tal como un hidróxido alcalinometá-  
lico, un carbonato alcalinometálico, un bicarbonato alcali-  
nometálico, y lo similar.

                  El compuesto inicial (IIII) se puede preparar por  
oxidación del compuesto (IIIIa).

25                   Esta reacción de oxidación se efectúa mediante un  
método convencional que se emplea para transformar el grupo  
hidroximetileno en un grupo carbonilo. Es decir que la pre-  
sente oxidación se realiza mediante un método convencional,  
como el que emplea un convencional agente oxidante, tal co-  
mo el dióxido de manganeso o lo similar. Por lo común, esta  
30

1 oxidación se lleva a cabo en un solvente que no afecta ad-  
versamente la reacción; por ejemplo, agua, dioxano, tetra-  
hidrofurano, y lo similar.

5 La temperatura de la reacción no es crítica, y se  
prefiere efectuar la reacción con calentamiento.

En las susodichas reacciones y/o en el tratamien-  
to subsiguiente, de acuerdo con la presente invención, los  
isómeros tautómeros precipitados se pueden transformar oca-  
sionalmente en otros isómeros tautómeros, y estos casos  
10 también están comprendidos por el alcance de la presente  
invención.

Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen  
en forma de ácido libre en posición 4, y/o cuando los com-  
puestos de fórmula (I) tienen un grupo amino libre, se pue-  
den transformar en sus sales farmacéuticamente aceptables  
15 mediante métodos convencionales.

Los compuestos de la fórmula (I) exhiben gran ac-  
tividad antibacteriana e inhiben el desarrollo de un núme-  
ro de microorganismos, inclusive bacterias Gram-positivas  
20 y Gram-negativas. Para administración terapéutica, los com-  
puestos cefalosporínicos, obtenidos mediante el procedimien-  
to de la presente invención, se usan en forma de prepara-  
ciones farmacéuticas que los contienen en mezcla con ve-  
hículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipien-  
tes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que se  
25 presten para administración por vía bucal, parentérica o  
externa. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma  
sólida, por ejemplo cápsulas, comprimidos, grageas, unguen-  
tos o supositorios, o forma líquida, por ejemplo soluciones,  
30 suspensiones o emulsiones. Si así se desea, se pueden in-

1 cluir en estas preparaciones sustancias auxiliares y ad-  
yuvantes, tales como estabilizadores, humectantes o emul-  
sores, amortiguadores, y otros aditivos que se emplean co-  
múnmente.

5 Si bien la dosificación de los compuestos variará  
y dependerá también de la edad y del estado del paciente,  
se ha observado que, término medio, una sola dosis de apro-  
ximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg, de los compues-  
tos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención,  
10 es eficaz para tratar enfermedades causadas por infección  
bacteriana. Por lo general, se pueden administrar cantida-  
des entre 1 mg y 1000 mg aproximadamente, o mayores aún.

15 A fin de ilustrar la utilidad de los compuestos  
obtenidos mediante el procedimiento de la presente inven-  
ción, se ofrecen a continuación datos de ensayos realiza-  
dos para verificar la actividad antimicrobiana de algunos  
compuestos representativos, de la fórmula (I).

Compuestos ensayados

20 (1) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-  
-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihid-  
dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

25 (2) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-car-  
boxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-  
-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

30 (3) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-ce-

1 fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
 -(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-  
 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxí-  
 lico.

5 (4) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tio-  
 metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-  
 -4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-  
 -metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-  
 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxí-  
 10 lico.

(5) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
 -tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -  
 -cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-  
 15 -2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-car-  
 boxílico.

#### El método de ensayo

Se determinó la actividad antibacteriana in vi-  
 tro, mediante el método de dilución en placas de agar, por  
 20 duplicado, que a continuación se describe.

Una porción de un cultivo, desarrollado durante  
 la noche, de cada cepa ensayada, en caldo de tripticasa-so-  
 ja ( $10^8$  células viables por ml), se aplicó a agar de infu-  
 sión de corazón (agar HI) que contenía concentraciones gra-  
 25 duadas de antibióticos, y la concentración inhibidora mí-  
 nima (CIM) se expresó en términos de microgramos/mililitro,  
 después de incubar a 37°C durante 20 horas.

#### Resultados de los ensayos

<u>bacteria ensayada</u>	<u>compuestos ensayados, CIM (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</u>				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
E. Coli 324	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

1 Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de ilustrar la presente invención:

Preparación de los compuestos iniciales

5 (1) Preparación del ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonil-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

10 A una solución de 14 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetato etílico, en una mezcla de 40 g de piridina y 300 ml de cloruro de metileno, se agregaron gradualmente 70 ml de solución de cloroformato t-pentílico en éter dietílico, que contenía 0,35 mol de cloroformato t-pentílico, durante 10 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$ , con agitación, y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura y seguidamente media hora más a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua, y seguidamente la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y agua otra vez, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se separó de la capa orgánica por destilación, para proporcionar en forma de aceite de color marrón oscuro el acetato etílico del 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo), que se puede representar como acetato etílico del 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo) (12 g).

Espectro infrarrojo (líquido)

1667, 1660 ( $\text{CO}$ )  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ,

1 delta)

3,75 (2H, s)

6,75 (1H, s)

5 A una solución de 0,11 g de dióxido de selenio en una mezcla de 2,5 ml de dioxano y 0,1 ml de agua, se agregó una mezcla de 0,3 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y 2,5 ml de dioxano a 110°C con  
10 agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregó 0,055 g de dióxido de selenio, y seguidamente se la agitó durante una hora y media más, a la misma temperatura. Después de la reacción, el líquido de reacción se separó por decantación y el residuo se lavó con un poco de dioxano. El líquido de reacción y el líquido de lavado se combinaron, y el solvente se separó por  
15 destilación. El residuo se disolvió en acetato etílico. La solución se lavó con agua y se secó, y el solvente se separó por destilación para proporcionar 0,22 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico en forma de aceite marrón, que se puede representar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

Espectro i.f. (líquido)

25 1720, 1690 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\text{COCl}_3$ , delta)

8,3 (1H, s)

Una mezcla de 2,8 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-

30

1 -1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 10 ml de etanol  
se mezcló con una solución de 0,54 g de hidróxido sódico  
en 20 ml de agua, y esta mezcla se agitó durante una hora  
a temperatura ambiente. Después de la reacción se separó  
5 por destilación un poco de etanol. La mezcla de reacción  
restante se lavó con éter dietílico, y seguidamente la ca-  
pa acuosa se separó. A la capa acuosa se agregó acetato de  
etilo, el pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2 con ácido  
clorhídrico al 10%, y seguidamente la capa de acetato de  
10 etilo se separó. La capa de acetato de etilo se lavó con  
solución de cloruro de sodio, acuosa, saturada, se secó  
sobre sulfato de magnesio, y seguidamente se trató con car-  
bón activado. El solvente se separó por destilación de la  
capa de acetato de etilo, para proporcionar 1,75 g de áci-  
15 do 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxí-  
lico en forma de polvo de color marrón amarillento, que se  
puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico.

Espectro i.f. (Nujol)

20 1730, 1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

8,4 (1H, s)

(2) Preparación del ácido 2-hidroxi-2-(2-t-penti-  
loxilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede  
25 representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimi-  
no-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético

A una mezcla de 1,7 g de ácido 2-(2-t-pentiloxi-  
carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede  
representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-  
30 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, 0,5 g de bicarbona-

1 to de sodio, 10 ml de etanol y 10 ml de agua, se agregó  
-0,23 g de borohidruro de sodio con agitación y enfriamien-  
to con hielo, y la mezcla se agitó entonces durante una ho-  
ra a la misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla  
5 de reacción se concentró ligeramente. A la mezcla de reac-  
ción restante se agregaron 6 ml de solución acuosa de hi-  
dróxido sódico 1N y 20 ml de éter dietílico, y la capa acuo-  
sa se separó. A la capa acuosa se agregó acetato etílico,  
el pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2 con ácido clorhí-  
10 drico al 10%, y seguidamente se separó la capa de acetato  
etílico. Esta capa de acetato de etilo se lavó con solución  
saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de mag-  
nesio, y se trató con carbón activado. El solvente se se-  
paró por destilación para proporcionar 1,5 g de polvo ma-  
15 rrrón, que era el ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarboni-  
lamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar  
como ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-di-  
hidro-1,3-tiazol-4-il)-acético.

Espectro i.r. (Nujol)

20 1690-1740 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

5,0 (1H, s)

7,05 (1H, s)

(3) Preparación del ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidro-  
25 -1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar co-  
mo ácido 2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

A una solución preparada por calentamiento de una  
mezcla de 0,33 g de dióxido de selenio, 15 ml de dioxano  
y 0,3 ml de agua a 110°C, con agitación, se agregó sin ca-  
30 lentamiento 0,56 g de 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-

1 -ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-  
-hidroxi-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y esta mezcla  
se agitó durante 30 minutos a 110°C. Después de la reacción,  
el líquido de reacción se separó y el residuo se lavó con  
5 un poco de dioxano. El líquido de reacción y el líquido de  
lavado se combinaron, y el solvente se separó por destila-  
ción. Al residuo se agregó acetato de etilo, y la mezcla  
se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El  
solvente se separó por destilación para proporcionar 0,55  
10 g de 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etí-  
lico sólido, que se puede representar como 2-(2-hidroxi-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1720, 1630-1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

15 Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

7,96 (1H, s)

Una mezcla de 1,45 de 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-  
tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar  
como 2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico y 21  
20 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, se dejó des-  
cansar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después  
de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con éter die-  
tílico y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico al 10%.  
El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua  
25 y éter dietílico, y se secó para proporcionar 0,30 g de  
ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico pul-  
verulento, que se puede representar como ácido 2-(2-hidro-  
xi-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, Por otra parte, el filtrado  
se extrajo con acetato de etilo, y éste se separó del ex-  
tracto por destilación para proporcionar 0,40 g del mismo  
30

230278

1 compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

1740, 1660, 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

5 (4) Preparación del ácido 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

10 Una mezcla de 40 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y 200 ml de piridina se agitó en una corriente de gas nitrógeno a 40°C, y se le agregó de a gotas una mezcla de 61,3 g de cloruro propanosulfónico y 100 ml de cloruro de metileno durante dos horas, y seguidamente la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura. Después de la reacción, la piridina y el cloruro de metileno se separaron de la mezcla de reacción por destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,5N y agua otra vez, y se secó. El acetato de etilo se separó por destilación y el residuo se lavó con una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico, y se secó entonces para proporcionar 16,4 g de 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, p.f. 140-142°C.

25

Espectro i.r. (Nujol)

1740 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,62 (2H, s)

6,56 (1H, s)

30

230278

1                   A una solución preparada por agitación de una mez-  
-cla de 6,2 g de dióxido de selenio, 320 ml de dioxano y  
6,4 ml de agua a 50-60°C, se agregaron 16,3 g de 2-(2-pro-  
panosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se  
5                   puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihí-  
dro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se re-  
fluyó durante una hora. A la mezcla se agregó 0,6 g de dió-  
xido de selenio y se la reflujo durante 30 minutos; segui-  
damente se agregó 0,3 g de dióxido de selenio y la mezcla  
10                   se reflujo durante 30 minutos más. Después de la reacción,  
la mezcla de reacción se filtró y el dioxano se separó por  
destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo,  
con calentamiento, y luego se trató con carbón activado. El  
solvente se separó por destilación, y el residuo se lavó  
15                   con un poco de acetato de etilo y éter dietílico, por tun-  
no, y se secó para proporcionar 12,5 g de 2-(2-propanosul-  
fonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se pue-  
de representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 132-134°C.

20                   Espectro i.r. (Nujol) .

1690, 1725 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -acetona, delta)

8,3 (1H, s)

25                   Una mezcla de 12,0 g de 2-(2-propanosulfonilamino-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede repre-  
sentar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 93 ml de solución acuosa de  
hidróxido sódico 1N, se agitó durante una hora con enfria-  
miento por hielo. Después de la reacción se agregaron a la  
mezcla de reacción 93 ml de ácido clorhídrico 1N, y la  
30

1 mezcla se extrajo con acetato de etilo bajo saturación con  
cloruro de sodio. El extracto se lavó con solución acuosa  
de cloruro de sodio, saturada, y se secó. El solvente se  
separó por destilación, el residuo se lavó con éter dietí-  
5 lico, se recuperó por filtración y se secó, para propor-  
cionar 7,3 g de ácido 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-  
-4-il)-glicóxico, que se puede representar como ácido 2-  
-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glicó-  
xílico, p.f. 148-150°C.

10 Espectro i.r. (Nujol)  
1685, 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro r.m.n. ( $d_6$ -acetona, delta)  
8,3 (1H, s)

(5) Preparación del ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)-  
15 oxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede  
representar como ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-me-  
silimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético

Una mezcla de 5,6 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-  
20 -imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, 6,9  
g de cloruro de mesilo, 15 ml de piridina y 45 ml de clo-  
ruro de metileno, se reflujo durante cinco horas. Después  
de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El re-  
siduo se vertió en 150 ml de hielo y agua, y se agitó. El  
25 precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua  
y éter dietílico, y se secó para proporcionar 6,3 g de pol-  
vo de color castaño claro, que era el 2-(2-mesilamino-1,3-  
-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar co-  
mo 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato  
etílico.

1

Espectro i.r. (Nujol)

1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,95 (3H, s)

5

3,73 (2H, s)

6,7 (1H, s)

10

A una solución preparada por agitación de una mezcla de 0,22 g de dióxido de selenio, 10 ml de dioxano y 0,2 ml de agua durante 10 minutos a 110°C, se agregó 0,53 g de 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se reflujo durante una hora. Después de la reacción, la mezcla de reacción se trató con carbón activado. Los cristales precipitados en el filtrado se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar 0,22 g de 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 222-225°C. Por otra parte, el filtrado restante se concentró y el residuo se lavó con agua y éter dietílico, por turno, y luego se secó para proporcionar 0,12 g del mismo compuesto deseado.

15

20

25

Espectro i.r. (Nujol)

1685, 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,05 (3H, s)

8,36 (1H, s)

30

A una mezcla de 3,60 g de 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxila-

1 to etílico, se agregó 0,32 g de borohidruro sódico con  
agitación y enfriamiento por hielo, y seguidamente la mez-  
cla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Des-  
pués de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El  
5 residuo se vertió en una mezcla de 100 ml de acetato de  
etilo y ácido clorhídrico diluido, y la solución acuosa se  
separó. La solución acuosa así obtenida (pH 1 hasta 2) se  
salificó y luego se extrajo con acetato de etilo. El ex-  
tracto se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio,  
10 saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego se  
trató con carbón activado y el solvente se separó por des-  
tilación para proporcionar 2,6 g de 2-hidroxi-2-(2-mesila-  
mino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico sólido, que se pue-  
de representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-  
15 -4-ilo)-acetato etílico.

Espectro i.r. (líquido)

1710 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\delta_{\text{C}}$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,9 (1H, s)

20 5,1 (1H, s)

6,7 (1H, s)

A una suspensión de 1,0 g de 2-hidroxi-2-(2-mesila-  
mino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede repre-  
sentar como 2-hidroxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-ilo)-acetato etílico, y 0,36 g de 3,4-dihidro-2H-pi-  
25 rano en 5 ml de acetato de etilo, se agregaron 10 mg de áci-  
do p-toluenosulfónico a temperatura ambiente, con agitación,  
y seguidamente la suspensión se agitó durante ocho horas a  
la misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla de  
reacción se vertió en 10 ml de solución acuosa de bicarbo-  
30

1 nato de sodio al 5%, y la capa acuosa se separó. La capa  
orgánica restante se agregó a 10 ml de éter dietílico y se  
extrajo con 20 ml de solución acuosa de bicarbonato de so-  
dio al 5%. El extracto acuoso así obtenido se combinó con  
5 la capa acuosa separada, el pH se ajustó a 4 con ácido acé-  
tico, y se extrajo entonces con acetato de etilo. El extrac-  
to se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, satu-  
rada, se trató con carbón activado y se secó sobre sulfato  
de magnesio. El solvente se separó por destilación para  
10 proporcionar 1,0 g de 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-me-  
silamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico en forma de acei-  
te de color amarillo oscuro, que se puede representar co-  
mo 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico.

15 Espectro r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, delta)

3,03 (3H, s)

5,2 (1/2H, s)

5,3 (1/2H, s)

6,6 (1H, s)

20 A 0,85 g de 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesi-  
lamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede re-  
presentar como 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, se agregó  
solución acuosa de hidróxido sódico 1N, preparada con 0,28  
25 g de hidróxido sódico y 7 ml de agua, y seguidamente la mez-  
cla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Des-  
pués de la reacción se agregó acetato de etilo a la mezcla  
de reacción. El pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2 con  
ácido clorhídrico 2N, y la capa acuosa se separó, se sali-  
ficó y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

30

230278

1 lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, se  
secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se separó  
por destilación para proporcionar como sustancia espumo-  
sa 0,52 g de ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-metil-  
5 amino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar  
como ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-metilimino-2,3-  
-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético.

Espectro i.r. (líquido)

1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

3,0 (3H, s)

5,30 (1/2H, s)

5,33 (1/2H, s)

6,7 (1H, s)

15

(6) Preparación del ácido 2-(2-(N-metil-N-t-pen-  
tiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

20

(a) A una solución de 8 g de 2-(2-metilamino-1,3-  
-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar  
como 2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato  
etílico, en una mezcla de 80 ml de piridina y 40 ml de clo-  
ruro de metileno, se agregó de a gotas clorofomato t-pen-  
tilico durante dos horas a  $-25$  hasta  $-20^\circ\text{C}$ , con agitación,  
y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tempera-  
tura. Después de la reacción, la mezcla de reacción se ver-  
25 tió en 200 ml de agua, se extrajo con 300 ml de acetato de  
etilo, y seguidamente la capa orgánica se separó. Se la  
lavó con ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio al 5%, y nuevamente con agua. La capa  
orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
30 para proporcionar en forma de aceite 14,5 g de 2-(2-(N-me-

1 til-N-t-pentiloxi carbonilamino)-1,3-tiazol-4-il $\overline{7}$ -acetato  
etílico.

Espectro r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, delta)

5 0,92 (3H, t, J=8Hz)  
1,25 (3H, t, J=8Hz)  
1,52 (6H, s)  
1,9 (2H, c, J=8Hz)  
3,55 (3H, s)  
3,7 (2H, s)  
10 4,17 (2H, c, J=8Hz)  
6,75 (1H, s)

(b) Una mezcla de 0,452 g de dióxido de selenic,  
9 ml de dioxano y 0,36 ml de agua, se reflujo en baño a  
110°C, y a esta solución se agregó una solución de 1,07 g  
15 de 2- $\overline{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxi carbonilamino)-1,3-tiazol-4-  
-il $\overline{7}$ -acetato etílico y 9 ml de dioxano, y la mezcla se  
agitó durante cuatro horas y media a la misma temperatura.  
Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró,  
el dioxano se separó por destilación del filtrado bajo pre-  
20 sión reducida, al residuo se agregó agua y acetato de eti-  
lo, con agitación, y la capa de acetato de etilo se sepa-  
ró. Se la secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
para proporcionar 0,45 g de 2- $\overline{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxi-  
carbonilamino)-1,3-tiazol-4-il $\overline{7}$ -glicoxilato etílico en for-  
25 ma de aceite.

Espectro i.r. (Nujol)

1730, 1690 cm<sup>-1</sup>

Espectro r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, delta)

30 0,95 (3H, t, J=8Hz)  
1,4 (3H, t, J=8Hz)

230278

- 1 1,53 (6H, s)  
 1,9 (2H, c, J=8Hz).  
 3,6 (3H, s)  
 4,42 (2H, c, J=8Hz)  
 5 8,17 (1H, s)

(c) A una solución de 3,1 g de 2-(2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-glioxilato etílico en 40 ml de etanol se agregaron 14,2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, con agitación por hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a la misma temperatura. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación bajo presión reducida, a una temperatura inferior a 20°C. Al residuo se agregaron 50 ml de agua, y después de tratarla con acetato de etilo la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2N. La capa de acetato de etilo se separó de la mezcla, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se trató entonces con carbón activado. El solvente se separó por destilación de la resultante capa de acetato de etilo, para proporcionar 2,4 g de ácido 2-(2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico sólido.

Espectro i.r. (Nujol)

1743, 1700, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

- 25 0,92 (3H, t, J=8Hz)  
 1,54 (6H, s)  
 1,84 (2H, c, J=8Hz)  
 3,6 (3H, s)  
 8,54 (1H, s)

30

(7) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-5-

1 -cloro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede repre-  
sentar como ácido 2-(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxílico

5 (a) Una suspensión de 6,9 g de 2-(2-formilamino-  
 -1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede repre-  
 sentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-  
 -glioxilato etílico, en 40 ml de dimetilformamida se calen-  
 10 tó a 60°C para producir una solución, y a esta solución se  
 agregó entonces de a gotas durante 15 minutos, a la misma  
 temperatura, una solución de 2,8 g de ácido tricloroisocia-  
 núrico en 10 ml de dimetilformamida, con agitación, y esta  
 mezcla se agitó entonces durante una hora más a la misma  
 15 temperatura. Después de la reacción, la mezcla de reacción  
 se vertió en 400 g de hielo y agua. El precipitado se re-  
 cuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para pro-  
 porcionar 7,1 g de 2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-  
 -ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-  
 -(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-gli-  
 20 oxilato etílico, p.f. 151-153°C. El filtrado restante se  
 extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua  
 y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se separó  
 por destilación, para proporcionar otro 0,75 g del mismo  
 compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

25 3150, 1740, 1675 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1,33 (3H, t,  $J=13\text{Hz}$ )

4,40 y 4,57 (2H,  $AB_c$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

8,67 (1H, s)

30 12,9 - 13,2 (1H, m)

230278

1 (b) 1,3 g de 2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-  
-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como  
2-(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-gli-  
oxilato etílico, se disolvió en 10 ml de solución acuosa de  
5 hidróxido potásico 1N a temperatura ambiente, con agita-  
ción, y la solución se agitó durante cinco minutos a la  
misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla de  
reacción se enfrió con hielo y el pH se ajustó a 1 con áci-  
do clorhídrico al 10%. El precipitado se recuperó por fil-  
10 tración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 0,91  
g de ácido 2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-glioxí-  
lico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-  
-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, p.f.  
148-152°C (descomposición). El filtrado y el líquido de  
15 lavado se combinaron y se extrajeron con acetato de eti-  
lo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de  
magnesio, y el solvente se separó por destilación para pro-  
porcionar otro 0,23 g del mismo compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

20 3130, 2400-3000, 1735, 1670, 1640  $\text{cm}^{-1}$

(8) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como  
ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glio-  
xílico

25 (a) A 384 ml de anhídrido acético se agregaron de  
a gotas 169,2 ml de ácido fórmico durante 15 hasta 20 minu-  
tos, con enfriamiento por debajo de 35°C, y la mezcla se  
agitó durante una hora a 55-60°C. A esta mezcla se agrega-  
ron durante 15-20 minutos, con enfriamiento por hielo y  
30 agitación, 506 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato

1 etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se agitó entonces durante una hora a temperatura ambiente. Después de la reacción, el solvente se separó por destilación. Al residuo se agregaron 2500 ml de éter diisopropílico, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó, para proporcionar 451,6 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, p.f. 125-126°C. El filtrado se concentró, el residuo se lavó con 500 ml de éter diisopropílico y se secó, para proporcionar otros 78,5 del mismo compuesto deseado.

15 Espectro i.r. (Nujol)

1737, 1700  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

1,25 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

3,7 (2H, s)

20 4,18 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ )

6,9 (1H, s)

8,7 (1H, s)

(b)-(i) 250 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, se trataron de manera similar que la empleada en la ya descrita preparación (6)(b), para proporcionar 140,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

1

Espectro i.r. (Nujol)

1738, 1653  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

5

1,34 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ )4,38 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ )

8,52 (1H, s)

8,57 (1H, s)

10

(b)-(ii) Una mezcla de 120 g de acetato manganeso tetrahidratado, 1000 ml de ácido acético y 100 ml de anhídrido acético se agitó durante 20 minutos en baño de aceite calentado a 130-135°C, y a esta mezcla se agregaron 20 g de permanganato potásico durante cinco minutos a 105-110°C, con agitación, y seguidamente la mezcla se agitó durante 30 minutos más a 130-135°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregaron 53,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y seguidamente la mezcla se agitó durante 15 horas a 38-40°C, con introducción de aire a razón de 6000 ml por minuto. Después de la reacción, el precipitado se recuperó por filtración, se lavó con ácido acético y luego con agua, y se secó para proporcionar 41,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 232-233°C (descomp.)

25

30

(c) 281 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, se trataron de manera similar a la empleada en la ya descrita preparación (6)(c), para proporcionar 234 g de áci-

1 do 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se  
puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, p.f. 133-136°C (descomposi-  
ción).

5 Espectro r.m.n. (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, delta)

8,27 (1H, s)

8,6 (1H, s)

(9) Preparación del ácido 2-(2-(metil)tioureido-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-(metil)tioureido-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

(a) A una suspensión de 31,3 g de 2-(2-formilami-  
no-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede re-  
presentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-ilo)-glioxilato etílico, en 600 ml de etanol, se agrega-  
ron de a gotas 41,9 g de oxícloruro de fósforo, con enfria-  
miento por hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante  
30 minutos a 50°C. Después de la reacción, el solvente se  
separó por destilación. El residuo se lavó con éter dietí-  
lico y se secó, para proporcionar con rendimiento cuanti-  
tativo el clorhidrato del 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-  
xilato etílico, que se puede representar como clorhidrato  
del 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato  
etílico, p.f. 263-264°C (descomposición).

25 Espectro i.r. (Nujol)

1748, 1697 cm<sup>-1</sup>

(b) Una solución de 30 g de clorhidrato del 2-(2-  
amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede  
representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-  
-glioxilato etílico, se trató con carbón activado, y se

1 neutralizó con 10,7 g de bicarbonato de sodio a tempera-  
 -tura ambiente, con agitación. El precipitado se recuperó  
 por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcio-  
 5 nar 21,8 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etí-  
 lico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-  
 -1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 186-187°C (des-  
 composición).

(c) Una mezcla de 20 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-  
 -4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como  
 10 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etíli-  
 co, y 73 g de isotiocianato metílico se agitó durante cin-  
 co horas a 90-95°C. Después de la reacción se agregó éter  
 dietílico a la mezcla de reacción. El precipitado se recu-  
 peró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó,  
 15 para proporcionar 21,3 g de 2- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(metil)tioureido $\overline{7}$ -1,3-  
 -tiazol-4-ilo $\overline{7}$ -glioxilato, etílico, que se puede represen-  
 tar como 2- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(metil)tioureido $\overline{7}$ -2,3-dihidro-1,3-tiazol-  
 -4-ilo $\overline{7}$ -glioxilato etílico, p.f. 121-123°C.

Espectro i.r. (Nujol)

20 1730, 1683  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\delta$ -dimetilsulfóxido, delta)

1,38 (3H, t, J=7Hz)

3,05 (3H, s)

4,43 (2H, c, J=7Hz)

25 8,33 (1H, s)

(d) A una mezcla de 21 g de 2- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(metil)tiourei-  
 do $\overline{7}$ -1,3-tiazol-4-ilo $\overline{7}$ -glioxilato etílico, que se puede re-  
 presentar como 2- $\overline{2}$ - $\overline{3}$ -(metil)tioureido $\overline{7}$ -2,3-dihidro-1,3-  
 -tiazol-4-ilo $\overline{7}$ -glioxilato etílico, 200 ml de etanol y 100  
 30 ml de agua, se agregaron 154 ml de solución acuosa de hi-

1 dróxido sódico 1N, con agitación y enfriamiento por hielo.  
 La mezcla se agitó durante diez minutos más y seguidamente  
 se neutralizó con 154 ml de ácido clorhídrico 1N. El pre-  
 cipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y  
 5 se secó, para proporcionar 17,8 g de ácido 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$ -(metil)-  
 tioureido-1,3-tiazol-4-il-glioxílico, que se puede re-  
 presentar como ácido 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$ -(metil)tioureido-2,3-dihidro-  
 -1,3-tiazol-4-il-glioxílico, p.f. más de 250°C.

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

10 3,01 (3H, s)  
 8,25 (1H, s)

(10) Preparación del ácido 2-hidroxi-2-(2-formi-  
lamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar  
como ácido 2-hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
 15 zol-4-il)-acético

A una suspensión de 20 g de ácido 2-(2-formilami-  
 no-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar  
 como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-  
 -glioxílico, en 400 ml de agua se agregaron 8,4 g de bicar-  
 20 bonato de sodio, con agitación y enfriamiento por hielo, y  
 la mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatu-  
 ra; seguidamente se le agregaron 10 ml de éter dietílico.  
 A la misma temperatura y con agitación se agregaron a la  
 mezcla 1,52 g de borohidruro sódico, y la mezcla se agitó  
 25 durante una hora 50 minutos a la misma temperatura. Después  
 de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El fil-  
 trado se ajustó a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10%, y  
 se concentró bajo presión reducida hasta alcanzar un volu-  
 men de 100 ml. El pH del filtrado concentrado se ajustó a 1  
 30 con ácido clorhídrico al 10%, y se indujo cristalización

1 rascando. El filtrado concentrado se agitó durante una hora a temperatura ambiente, luego se dejó descansar durante la noche en la heladera. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó dos veces con agua helada y luego se  
5 secó con succión, para proporcionar 14,8 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético, p.f. 188-189°C (decomposición).

10 Espectro i.r. (Nujol)

1730, 1635  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , delta)

5,07 (1H, s)

7,15 (1H, s)

15 8,5 (1H, s)

(11) Preparación del ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético

20 Una mezcla de 36,3 g de 2-amino-1,3-tiazol, que se puede representar como 2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol, 50 g de ácido glioxílico hidratado, y 543 ml de hidróxido sódico 1N, se agitó durante una hora y media a 90-93°C. Después de la reacción, la mezcla de reacción se trató con  
25 carbón activado y su pH se ajustó a 3. La mezcla se dejó descansar durante la noche, enfriándola con hielo. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 48,1 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético hidratado, que se puede  
30 representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-

1 -1,3-tiazol-5-il)-acético hidratado, p.f. 140-200°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1622-1642  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro r.m.n. (DCl, delta)

5,65 (1H, d, J=1,3 Hz)

7,35 (1H, s)

10 (12) Preparación del ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico

15 Una mezcla de 0,92 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético, y 10 ml de agua se ajustó a pH 7-7,5 con solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, se le agregaron 1,74 g de dióxido de manganeso, y seguidamente la mezcla se agitó durante cinco horas a 50-60°C. Después de la reacción, el dióxido de manganeso se separó por filtración y se lavó con un poco de agua. El filtrado y el agua de lavado se combinaron, el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico concentrado, y seguidamente se agitó durante 15 minutos, enfriando con hielo. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 0,53 g de ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, p.f. 185-250°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$

30 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1

8,25 (1H, s)

5

(13) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico

10

3 g de ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, se trataron de manera similar a la empleada en la ya descrita preparación (8)(a), para proporcionar 3,15 g de ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, p.f. 180-210°C.

15

Espectro i.r. (Nujol)

1712, 1689, 1665  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

8,22 (1H, s)

8,67 (1H, s)

20

(14) Preparación del ácido 2-formiloxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-formiloxi-2-(formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético

25

Una mezcla de 10 mmoles de ácido fórmico y 10 mmoles de anhídrido acético se agitó durante dos horas a 50-60°C, luego se enfrió hasta -7°C - -5°C. A esta mezcla se agregó, a la misma temperatura, 0,48 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético hidratado, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético, y esta mezcla se agitó durante tres horas a igual temperatura. Se le agregó entonces, a la

30

1 misma temperatura, una mezcla de 2,5 mmoles de ácido fórmico y 2,5 mmoles de anhídrido acético, y la mezcla se agitó durante una hora más a la misma temperatura. Después de la reacción, el solvente se separó por destilación. Al  
5 residuo se agregaron agua y metilisobutilquetona, y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se trató con carbón activado, y la capa metilisobutilquetónica se separó. La capa acuosa se extrajo con metilisobutilquetona y las capas metilisobutilquetónicas combinadas se  
10 secaron sobre sulfato de magnesio, se trataron con carbón activado, y el solvente se separó por destilación. El residuo se pulverizó en éter dietílico para proporcionar 0,31 g de ácido 2-formiloxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-acético pulverulento, que se puede representar como ácido  
15 2-formiloxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético.

Espectro i.r. (Nujol)

1723, 1685  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

20 6,25 (1H, s)

7,54 (1H, s)

8,24 (1H, s)

8,45 (1H, s)

25 (15) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

(a) 100 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, se trataron de

30  
230278

1 manera similar a la empleada en la ya descrita prepara-  
ción (8)(a), para proporcionar 109,9 g de 2-(2-formilami-  
no-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, que se puede repre-  
sentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-  
5 acetato metílico, p.f. 154-155°C.

Espectro i.r. (Nujol)

1733, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,72 (3H, s)

10 3,89 (2H, s)

7,01 (1H, s)

8,45 (1H, s)

(b) 60 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-  
-acetato metílico, que se puede representar como 2-(2-for-  
15 milimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico,  
se trataron de manera similar a la empleada en la ya des-  
cripta preparación (8)(b)-(ii), para proporcionar 27,1 g de  
2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, que  
se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-  
20 -tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, p.f. 223-225°C (descom-  
posición).

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,95 (3H, s)

8,2 (1H, s)

25 8,3 (1H, s)

(c) 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato  
metílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, se tra-  
tó de manera similar a la empleada en la ya descrita pre-  
paración (8)(c), para proporcionar el ácido 2-(2-formila-

30

1      mino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico.

Ejemplo 1º

5           A 2,25 g de dimetilformamida se agregaron de a gotas 2,36 g de oxiclóruo de fósforo, con agitación y enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 40°C. Se agregaron a la mezcla 50 ml de acetato de etilo, y se la enfrió hasta -20°C. 4,00 g de ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representarse como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, se agregaron gradualmente a la mezcla durante unos cinco minutos, a -20°C hasta -10°C, con agitación, y la mezcla se agitó durante 40 minutos más a la misma temperatura. La mezcla así obtenida se agregó de a gotas a una solución que se había preparado agitando una mezcla de 5,30 g de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico y 15,4 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 100 ml de acetato etílico durante 30 minutos a temperatura ambiente, y enfriando entonces hasta -40°C. La mezcla se agitó durante 40 minutos a la misma temperatura y seguidamente se agitó durante 30 minutos a -5 hasta 0°C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y la capa acuosa se separó. La capa de acetato de etilo se extrajo dos veces con 40 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. Las capas acuosas así obtenidas se combinaron y se lavaron con 50 ml de acetato de etilo. A la solución acuosa se agregaron 100 ml de acetato de etilo, y el pH de la porción acuosa de la mezcla se ajustó a 2 con ácido clor-

1 hídrico al 10%, con agitación y enfriamiento por hielo.  
 Después de filtrar la mezcla, la capa de acetato de etilo se separó. La capa acuosa restante se extrajo dos veces con 60 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo así obtenidas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, y con agua, y seguidamente se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de separar el solvente por destilación, el residuo se pulverizó en éter dietílico, se recuperó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar 3,79 g del ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
 5 -[2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
 10 -[2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1782 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

20 2,7 (3H, s)  
 3,57-3,85 (2H, s ancho)  
 4,2 y 4,57 (2H, AB<sub>c</sub>, J=14 Hz)  
 5,2 (1H, d, J=5 Hz)  
 5,77 (1H, d, J=5 Hz)  
 25 8,4 (1H, s)

Ejemplo 2º

A 2,24 g de dimetilformamida se agregaron de a gotas 2,36 g de oxiclورو de fósforo durante 10 minutos, con agitación y enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 40°C. A esta mezcla se agregaron 40

1 ml de acetato de etilo, y se la enfrió a  $-20$  hasta  $-15^{\circ}\text{C}$   
-con agitación. A la mezcla se agregaron 4,0 g de ácido 2-  
-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico,  
que se puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbo-  
5 nilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, y la  
mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura.  
La mezcla así obtenida se agregó a una solución que se ha-  
bía preparado por agitación de una mezcla de 15 ml de bis-  
(trimetilsilil)acetamida y 6,35 g de ácido 3-(1,3,4-tia-  
10 diazol-2-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico en 50  
ml de acetato etílico a temperatura ambiente durante 10  
minutos, agregando a ello 6 ml de dimetilformamida y en-  
friando entonces hasta  $-40^{\circ}\text{C}$ . La solución se agitó durante  
30 minutos a  $-40^{\circ}\text{C}$  y durante 30 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$ , y segui-  
15 damente la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa  
de bicarbonato de sodio al 5%. La capa acuosa se separó de  
la mezcla, se lavó con acetato de etilo, y el precipitado  
se recuperó por filtración. El precipitado se lavó con una  
mezcla de acetona y agua, y el líquido de lavado se extra-  
20 jo con acetato de etilo; el extracto se lavó con solución  
acuosa de cloruro de sodio, y con agua. Por otra parte, al  
filtrado acuoso se agregó acetato de etilo y el pH de la  
mezcla se ajustó a 1 hasta 2. La capa de acetato de etilo  
se separó de la mezcla y se combinó con el extracto obteni-  
25 do en acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combi-  
nada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y  
se trató con carbón activado. Después de separar el solven-  
te por destilación, el residuo se pulverizó en éter dietí-  
lico, se recuperó por filtración y se secó, para proporcio-  
30 nar 3,2 g de ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-

1 -[2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico en forma de polvo de color marrón amarillento, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-[2-(2-t-pentiloxicarbonil-

5 imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,57 y 3,87 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=15 Hz)

3,67 y 4,27 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=16 Hz)

10 5,17 (1H, d, J=5 Hz)

5,77 (1H, d, J=5 Hz)

8,33 (1H, s)

9,53 (1H, s)

Ejemplo 3º

15 A 9,0 g de dimetilformamida se agregaron de a gotas 10,3 g de oxiclورو de fósforo, durante 20 minutos, con agitación y enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 40°C. A la mezcla se agregaron 140 ml de acetato de etilo, y se la enfrió hasta -20°C con

20 agitación. La mezcla se adicionó de 16,0 g de ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -20 hasta -15°C. La mezcla

25 así obtenida se agregó en una sola porción a una solución que se había preparado por agitación de una mezcla de 18,2 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 56 ml de bis(trimetilsilil)acetamida en 220 ml de acetato etílico durante 30 minutos a temperatura ambiente, y enfriándola entonces hasta

30 -40°C. La mezcla se agitó durante una hora a -50 hasta

1 -40°C, y durante una hora más a -25 hasta -20°C. Después  
 de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 800 ml  
 de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. La capa  
 acuosa se separó de la mezcla, su pH se ajustó a 2 con  
 5 ácido clorhídrico al 10%, y se la extrajo con acetato de  
 etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato  
 de magnesio, y se trató entonces con carbón activado. Des-  
 pués de separar el acetato de etilo por destilación, el  
 10 residuo se pulverizó en una mezcla de 100 ml de éter die-  
 tílico y 200 ml de éter diisopropílico, se recuperó por  
 filtración y se secó, para proporcionar 23,1 g de ácido  
 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glio-  
 xilamido-7-cefalosporánico, que se puede representar como áci-  
 do 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-  
 15 -4-il)-gloxilamido-7-cefalosporánico.

Espectro i.r. (Nujol)

1783 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,17	(3H, s)
3,4 - 3,9	(2H, m)
4,8 y 5,17	(2H, AB <sub>Q</sub> , J=13 Hz)
5,25	(1H, d, J=5 Hz)
5,9	(1H, d, J=5 Hz)
8,45	(1H, s)

25 Ejemplo 4º

A 1,1 g de dimetilformamida se agregaron de a go-  
 25 tas 1,5 g de oxiclórico de fósforo, con agitación y enfria-  
 miento por hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos  
 a 40°C. A la mezcla se agregaron 10 ml de acetato de eti-  
 30 lo, y se la enfrió con agitación a -20 hasta -10°C. A la

1 mezcla se agregó una solución de 1,1 g de ácido 2-hidroxi-  
-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético,  
que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pen-  
tiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético,  
5 en 15 ml de acetato de etilo, a una temperatura inferior a  
-20°C, con agitación, y seguidamente la mezcla se agitó  
durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla así  
obtenida se agregó en una sola porción a una solución en-  
friada, preparada de manera similar a la descrita en el  
10 ejemplo 1º con 1,9 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico, 6 ml de bis(trimet-  
ilsilil)acetamida y 20 ml de acetato de etilo. La mezcla  
se agitó durante 30 minutos a -40°C y durante una hora y  
media más a -10°C. Después de la reacción, la mezcla de  
15 reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato de  
sodio al 5%, y la capa acuosa se separó. La capa de aceta-  
to de etilo se extrajo también con solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio al 5%. La capa acuosa así obtenida y  
la solución se combinaron y se lavaron con éter dietílico.  
20 A la capa acuosa se agregó acetato de etilo, el pH de la  
mezcla se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico al 10%, y se-  
guidamente la capa de acetato de etilo se separó, se lavó  
con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, y se  
secó sobre sulfato de magnesio. Después de separar el sol-  
25 vente por destilación, el residuo se pulverizó en éter die-  
tílico y seguidamente se recuperó por filtración, para pro-  
porcionar en forma de polvo de color castaño pálido 0,86  
g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-[2-for-  
miloxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-ace-  
30 tamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar

1 como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

5 1783 (beta-lactama), 1680-1740 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,7 (2H, s ancho)

3,94 (3H, s)

4,3 (2H, s ancho)

10 5,0-5,15 (1H, m)

5,55-5,8 (1H, m)

6,17 (1H, s)

7,22 (1H, s)

8,36 (1H, s)

15 Ejemplo 5º

A 3,74 g de dimetilformamida se agregaron de a gotas 6,46 g de oxiclórico de fósforo, durante cinco minutos con agitación y enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 40°C. A la mezcla se agregaron con agitación 120 ml de acetato de etilo, y se la enfrió hasta -20°C, también con agitación. Se agregaron en una sola porción a la mezcla 6,05 g de ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, y a esta mezcla se agregaron 55 ml de dimetilformamida durante 10 minutos a -20°C, y seguidamente se la agitó durante 40 minutos a la misma temperatura. La mezcla así obtenida se agregó a una solución preparada de manera similar a la descrita en el ejemplo 1º, con 10,50 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico, 35

1 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y 150 ml de acetato etílico, a -50 hasta -40°C, con agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -40°C y otros 30 minutos a -20°C. Después de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en

5 250 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y la capa acuosa se separó, se lavó con acetato de etilo y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico al 10%; seguidamente se la extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con

10 carbón activado. Después de separar por destilación el acetato de etilo, el residuo se pulverizó en éter dietílico, se recuperó por filtración y se secó para proporcionar, en forma de polvo de color amarillo pálido, 9,2 g de ácido

15 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

20 1762 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,74 (2H, s ancho)

3,93 (3H, s)

4,25 y 4,5 (2H, AB<sub>c</sub>, J=14 Hz)

25 5,18 (1H, d, J=5 Hz)

5,73 (1H, dd, J= 5 y 6 Hz)

7,97 (1H, s)

Ejemplo 6º

30 A 1,59 g de dimetilformamida se agregaron de a gotas 4,16 g de oxiclورو de fósforo, con agitación y

1 enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30  
- minutos a 40°C. A la mezcla se agregaron con agitación  
20 ml de acetato de etilo, y se la enfrió con agitación  
a -20 hasta -10°C. A esta mezcla se agregó de a gotas una  
5 mezcla de 6,0 g de ácido 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como  
ácido 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)-glioxílico, 60 ml de acetato de etilo y 4 ml de dime-  
tilformamida, durante 10 minutos a -20 hasta -10°C, con  
10 agitación, y seguidamente la mezcla se agitó durante 40  
minutos a la misma temperatura. La mezcla así obtenida se  
agregó de a gotas a una solución preparada de manera simi-  
lar a la del ejemplo 1º con 7,8 g de ácido 3-(1-metil-1H-  
-tetrazol-5-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico,  
15 22,9 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y 156 ml de acetato  
de etilo, a -40°C durante 5 minutos, con agitación. La mez-  
cla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura y  
una hora más a -5 hasta 0°C. Después de la reacción, la  
mezcla de reacción se vertió en 150 ml de solución acuosa  
20 de bicarbonato de sodio al 5%, y la capa acuosa se separó.  
La capa de acetato de etilo se extrajo también con solución  
acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y el extracto se com-  
binó con la capa acuosa separada. La solución acuosa se la-  
vó con acetato de etilo, y se le agregó acetato de etilo.  
25 El pH de la mezcla se ajustó a 2 con ácido clorhídrico al  
10%, la mezcla se filtró, y la capa de acetato de etilo se  
separó del filtrado. La capa acuosa se extrajo con acetato  
de etilo, y el extracto se combinó con la capa de acetato  
de etilo separada. La capa de acetato de etilo se lavó con  
30 agua, se secó, y el solvente se separó por destilación. El

1 residuo se pulverizó en éter dietílico, se recuperó por  
 filtración y se secó, para proporcionar 11,0 g de ácido  
 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosul-  
 fonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefen-4-carbo-  
 5 xílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-  
 -tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilimino-2,3-  
 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefen-4-carboxí-  
 lico, p.f. 150°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

10 1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,73	(2H, s ancho)
3,95	(3H, s)
4,2 y 4,45	(2H, AB <sub>C</sub> , J=13 Hz)
15 5,15	(1H, d, J=5 Hz)
5,7	(1H, dd, J= 4 y 5 Hz)
8,25	(1H, s)

Ejemplo 7<sup>o</sup>

(i) A 0,12 g de dimetilformamida se agregó de a  
 20 gotas 0,29 g de oxiclورو de fósforo, con agitación y en-  
 friamiento con hielo; la mezcla se agitó durante 30 minutos  
 a 40°C y seguidamente se enfrió hasta -20°C. A esta mezcla  
 se agregó en una sola porción una solución de 0,52 g de  
 ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-metilamino-1,3-tia-  
 25 zol-4-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-  
 -(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-  
 -tiazol-4-il)-acético, en 7 ml de acetato de etilo, a -20  
 °C, con agitación, y seguidamente la mezcla se agitó du-  
 rante 30 minutos a -20 hasta -10°C. La mezcla así obteni-  
 da se agregó en una sola porción a una solución preparada

30

1 de manera similar a la del ejemplo 1º, con 0,51 g de áci-  
do 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-  
-4-carboxílico, 1,5 ml de bis(trimetilsilil)acetamida, y  
10 ml de acetato de etilo, a -40°C. La mezcla se agitó du-  
5 rante 30 minutos a la misma temperatura, y hora y media  
más a -20 hasta -10°C. Después de la reacción, la mezcla  
de reacción se vertió en 20 ml de solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio al 5%. La mezcla se lavó con acetato  
de etilo, y la capa acuosa se separó. Esta capa acuosa se  
10 sometió a un tratamiento posterior similar al descrito  
en el ejemplo 5º, para proporcionar 0,41 g de ácido 3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropiranyl)-  
oxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -3-cefem-4-  
-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-me-  
15 til-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropiranyl)-  
oxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
do $\sqrt{3}$ -3-cefem-4-carboxílico.

(ii) A una mezcla de 350 mg de ácido 2-(2-tetra-  
hidropiranyl)oxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético,  
20 que se puede representar como ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)-  
oxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético,  
96 mg de trietilamina, media gota de N,N-dimetilbencilami-  
na y 7 ml de tetrahidrofurano, se agregó de a gotas una mez-  
cla de 130 mg de cloroformato butílico y 1 ml de tetrahi-  
25 drofurano, durante un minuto a -15°C, y seguidamente la  
mezcla se agitó durante 30 minutos a -15 hasta -10°C. A  
esta mezcla se agregó en una sola porción una mezcla de  
224 mg de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-  
-amino-3-cefem-4-carboxílico, 80 mg de trietilamina, y 10  
30 ml de solución acuosa de tetrahidrofurano al 50%, la que

1 se enfrió hasta 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos,  
 -enfriada con hielo, y dos horas más a temperatura ambien-  
 te. Después de la reacción, la mezcla de reacción se con-  
 centró. El residuo se ajustó a pH 8 con solución acuosa de  
 5 bicarbonato de sodio al 5%, y se lavó con acetato de eti-  
 lo. La capa acuosa así obtenida se ajustó a pH 1 con áci-  
 do clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo.  
 Después de separar el solvente por destilación del extrac-  
 to, el residuo se pulverizó en éter dietílico, se recuperó  
 10 por filtración y se secó, para proporcionar en forma de  
 polvo de color castaño claro 270 mg de ácido 3-(1-metil-  
 -1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropiranyl)oxi-  
 -2-(2-mesilamino-1,3-dihidro-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-  
 -carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-me-  
 15 til-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropiranyl)-  
 oxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
 do $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

	2,95	(3H, s)
20	3,75	(2H, s ancho)
	3,95	(3H, s)
	4,36	(2H, s ancho)
	4,6 - 4,8	(1H, s ancho)
	5,05 - 5,2	(1H, m)
25	5,5 - 5,8	(1H, m)
	6,25 - 6,85	(1H, m)

Ejemplo 8º

A 5 ml de dimetilformamida se agregó de a gotas  
 0,794 g de oxiclورو de fósforo, con agitación y enfria-  
 30 miento con hielo, la mezcla se agitó durante cinco minu-

1        tos a 40°C y seguidamente se enfrió hasta -20°C. A la mez-  
-cla se agregaron gradualmente a -20°C 0,505 g de ácido  
2-hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que  
se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-formilimi-  
5        no-2,3-dihidro-1,3-triazol-4-il)-acético, y esta mezcla se  
agitó durante 45 minutos a -12 hasta -10°C. La mezcla así  
obtenida se agregó a una solución que se había preparado  
por agitación de una mezcla de 0,804 g de ácido 3-(1-me-  
10        til-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxí-  
lico, 2,62 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y 15 ml de  
cloruro de metileno, durante una hora a temperatura ambien-  
te y dos horas a 35-40°C, y subsiguiente enfriamiento a  
-30°C. La mezcla se agitó durante una hora a -20 hasta -15  
15        °C y seguidamente el cloruro de metileno se separó por des-  
tilación. El residuo se purificó de manera convencional,  
para proporcionar 0,51 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-  
-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-  
-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede re-  
presentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
20        til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

Ejemplo 9º

25        Una suspensión de 1,46 g de ácido 3-(1-metil-1H-  
-tetrazol-5-il)-tiometil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico,  
0,9292 g de trietilamina y 0,713 g de dimetilanilina en 30  
ml de cloruro de metileno se agitó durante 20 minutos a tem-  
peratura ambiente. A esta mezcla se agregó una solución de  
30        de 1,043 g de cloruro de trimetilsililo en 10 ml de cloru-

1 ro de metileno, durante cinco minutos, enfriando con hie-  
 lo; la mezcla se agitó durante dos horas a temperatura am-  
 biente y luego se enfrió a  $-25^{\circ}\text{C}$ . Por otra parte, una sus-  
 5 pensión de 0,96 g de ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-  
 -il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-  
 -formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, 0,697  
 g de cloruro de tionilo y 0,214 g de dimetilformamida en 12  
 ml de cloruro de metileno, se agitó durante cuatro horas,  
 y esta mezcla se agregó durante 12 minutos a  $-25$  hasta  $-20$   
 10  $^{\circ}\text{C}$  a la susodicha mezcla enfriada. La mezcla se agitó du-  
 rante 30 minutos más a la misma temperatura, y otros 30 mi-  
 nutos a una temperatura de  $-20$  hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . Después de la  
 reacción, la mezcla de reacción se agregó a 100 ml de agua  
 y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El  
 15 precipitado blanco se recuperó por filtración y se secó pa-  
 ra proporcionar en forma de polvo de color marrón oscuro  
 el ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-for-  
 milamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxí-  
 lico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-  
 20 -tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-  
 -1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1782 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

25	3,78	(2H, s ancho)
	4,0	(3H, s)
	4,4	(2H, s ancho)
	5,22	(1H, d, J=5 Hz)
	5,8	(1H, d, J=5 Hz)
30	8,52	(1H, s)

1

8,62 (1H, s)

De manera similar se obtuvieron los siguientes compuestos.

5

(1) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico.

10

Espectro i.r. (Nujol)

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)3,56 y 3,7 (2H,  $AB_C$ ,  $J=16$  Hz)4,24 y 4,56 (2H,  $AB_C$ ,  $J=14$  Hz)

15

5,05 - 5,16 (2H, m)

5,62 - 5,78 (1H, m)

7,13 (1H, s)

8,43 (1H, s)

9,47 (1H, s)

20

(2) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-3-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico.

25

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)3,53 y 3,77 (2H,  $AB_C$ ,  $J=19$  Hz)

30

3,92 (3H, s)

230278

1	4,45	(2H, s ancho)
	4,95-5,15	(1H, m)
	5,55 - 5,7	(1H, m)
	6,4	(1H, s)
5	7,6	(1H, s)
	8,27	(1H, s)
	8,5	(1H, s)

(3) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

15 1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

	3,7	(2H, s ancho)
	3,95	(3H, s)
	4,2 y 4,42	(2H, AB <sub>C</sub> , J=18 Hz)
20	5,15	(1H, d, J=5 Hz)
	5,52 - 5,8	(1H, m)
	8,53	(1H, s)
	8,65	(1H, s)

(4) El ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-cefalosporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-cefalosporánico, p.f. 145°C.

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1	2,06	(3H, s)
	3,6	(2H, s ancho)
	4,7 y 5,08	(2H, AB <sub>c</sub> , J=14 Hz)
	5,22	(1H, d, J=5 Hz)
5	5,83	(1H, d, J=5 Hz)
	8,47	(1H, s)
	8,6	(1H, s)

(5) El ácido 3-carbamoiloximetil-7- $\overline{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-carbamoiloximetil-7- $\overline{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1770 (beta-lactama) cm<sup>-1</sup>

15

Espectro r.m.n. (d<sub>6</sub>-dimetilsulfóxido, delta)

3,57 (2H, s ancho)

4,65 y 4,87 (2H, AB<sub>c</sub>, J=14 Hz)

5,2 (1H, d, J=5 Hz)

5,8 (1H, d, J=5 Hz)

20

8,43 (1H, s)

8,58 (1H, s)

(6) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-4-il $\overline{7}$ -glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ - $\overline{2}$ -(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il $\overline{7}$ -glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, 148°C (sinterización), 160°C (expansión), 200°C (descomposición).

25

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama) cm<sup>-1</sup>

30

230278

1 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,02 (3H, s)

3,75 (2H, s ancho)

4,35 (2H, s ancho)

5 5,17 (1H, d, J=5 Hz)

5,4 - 5,95 (1H, m)

8,25 (1H, s)

10 (7) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

15 1780 (beta-lactama)  $cm^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,7 (3H, s)

3,75 (2H, s ancho)

4,25 y 4,62 (2H,  $AB_c$ , J=14 Hz)

20 5,12 (1H, d, J=5 Hz)

5,85 (1H, d, J=5 Hz)

8,5 (1H, s)

8,65 (1H, s)

25 (8) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, pulverulento.

30

Espectro i.r. (Nujol)

1

1775 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -dimetilsulfóxido, delta)3,64 y 3,86 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=16 Hz)4,32 y 4,66 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=14 Hz)

5

5,22 (1H, d, J=5 Hz)

5,78 (1H, d, J=5 Hz)

8,45 (1H, s)

8,57 (1H, s)

9,57 (1H, s)

10

(9) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il- $\sqrt{7}$ -glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, pulverulento.

Espectro i.r. (Nujol)

1790 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ 

15

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

3,6 (3H, s)

3,73 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

4,36 (3H, s ancho)

20

5,13 (1H, d, J=5 Hz)

5,83 (1H, d, J=5 Hz)

8,7 (1H, s)

25

(10) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, pulverulento, p.f. 148-155°C (descomposición).

30

Espectro i.r. (Nujol)

230278

1

3200, 1780, 1680 (ancho)

1550, 1290, 1180, 1110  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -acetona, delta)

3,85 (2H, s ancho)

5

4,00 (3H, s)

4,45 (2H, s ancho)

5,28 (1H, d, J=5 Hz)

6,00 (1H, d, J=5 Hz)

8,71 (1H, s)

10

(11) El ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 180°C y carbonizado a 210°C.

15

(12) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pálido.

20

(13) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color castaño pálido, p.f. 151-180°C (descomposición).

25

30

(14) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-aceta-

- 1 mido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico.
- 5 Espectro i.r. (Nujol)  
1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$
- (15) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como
- 10 ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico.
- Espectro i.r. (Nujol)  
1760 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$
- 15 (16) El ácido 3-carbamiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-carbamiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 270°C.
- 20 (17) El ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 250°C.
- 25 (18) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido7-3-cefem-4-
- 30 -carboxílico, p.f. 130-200°C (descomposición).

1 (19) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio-  
-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-ace-  
tamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar  
como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hi-  
5 droxi-2-(2-imino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-ace-  
tamido7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 148-154°C (descompo-  
sición).

(20) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-  
10 -il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede repre-  
sentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2-(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-  
-165°C (descomposición).

15 (21) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tio-  
metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
mido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-  
20 -3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color castaño  
pálido, p.f. 120-146°C (descomposición).

(22) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-  
-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede repre-  
25 sentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-170°C  
(descomposición).

(23) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
30 til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2- $\sqrt{2}$ -(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-

1 -4-il]-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede re-  
 presentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-  
 -7-[2-hidroxi-2-(2-(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-  
 tiazol-4-il]-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, 155°C (sin-  
 5 terización), 160°C (descomposición).

(24) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
 til-7-[2-hidroxi-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
 do]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
 ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-[2-hidroxi-  
 10 -2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-  
 -3-cefem-4-carboxílico, p.f. 144-156°C (descomposición).

(25) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
 til-7-[DL-2-hidroxi-2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilami-  
 no)-1,3-tiazol-4-il]-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

15 Espectro i.r. (Nujol)

1770-1790 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$

(26) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
 til-7-[2-hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-ace-  
 tamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar co-  
 20 mo ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-[2-hidro-  
 xi-2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-car-  
 boxílico, p.f. 110-121°C (descomposición).

(27) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
 til-7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-  
 25 -4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-  
 metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-[2-(2-imino-2,3-dihidro-  
 1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
 147-160°C (descomposición).

(28) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-  
 30 -tiometil-7-[2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-

1 -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
do 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-car-  
boxílico, p.f. 156-160°C (Descomposición).

5 (29) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-  
-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-car-  
boxílico.

10

Espectro i.r. (Nujol)

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

15

(30) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-  
-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-car-  
boxílico.

20

Espectro i.r. (Nujol)

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

25

(31) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-  
-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-  
-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-  
tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, ambos como  
clorhidrato y en forma pulverulenta.

Espectro i.r. (Nujol)

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

30

(32) El clorhidrato del ácido 3-carbamoiloximetil-  
-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-

1 -4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo.

5 (33) El clorhidrato del ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 250°C.

10 (34) El clorhidrato de la 6- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-5a,6-dihidro-3H,7H,-aceto(2,1-b)-furo(3,4-d)(1,3)tiazina-1,7-(4H)-diona, que se puede representar como clorhidrato de la 6- $\sqrt{2}$ -(2-amino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-5a,6-dihidro-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-tiazina-1,7-(4H)-diona.

15

Espectro i.r. (Nujol)

1786 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

(35) El clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 140-160°C (descomposición).

20

25 (36) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 146-155°C (descomposición).

30

230278

1

Ejemplo 10

5

10

15

20

25

30

230278

A una solución de 3,36 g de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, en 35 ml de metanol, se agregaron 5,5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, enfriando con hielo, y a esta mezcla se agregó de a gotas durante 2 minutos, a 10-15°C, una solución acuosa de 91 mg de borohidruro sódico en 2,5 ml de agua. La mezcla se agitó durante diez minutos a la misma temperatura, y seguidamente el metanol se separó por destilación bajo presión reducida, a una temperatura inferior a 40°C. La solución acuosa restante se lavó con un poco de acetato de etilo, el pH se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico al 10%, y la solución se lavó nuevamente con un poco de acetato de etilo. La solución se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con carbón activado. El solvente se separó por destilación, reduciendo el extracto a poco volumen. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con un poco de acetato de etilo y se secó para proporcionar 1,69 g de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-

1 -tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico. Por otra  
 parte, las aguas madres y el acetato etílico del lavado  
 se combinaron y se concentraron bajo presión reducida, y  
 el precipitado se trató de manera similar a la ya descrip-  
 5 ta para proporcionar 0,80 g del mismo compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

1785 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

	2,67	(3H, s)
10	3,55 - 3,83	(2H, s ancho)
	4,25 y 4,53	(2H, AB <sub>c</sub> , J=1.4 Hz)
	5,1	(1H, s)
	5,13	(1H, d)
	5,7	(1H, d)
15	7,05	(1H, s)

#### Ejemplo 11

A una solución de 3,1 g de ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-  
 20 -tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se  
 puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
 metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
 zol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, en 30 ml de  
 metanol, se agregaron 5,2 ml de solución acuosa de hidró-  
 xido sódico 1N con agitación y enfriamiento con hielo. A  
 25 esta mezcla se agregó de a gotas durante diez minutos una  
 solución de 0,074 g de borohidruro sódico en 2 ml de agua,  
 y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tempera-  
 tura. Después de la reacción, la mezcla de reacción se con-  
 centró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron agua  
 30 y acetato de etilo, y la capa acuosa se separó. El pH de

1 la capa acuosa se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico al  
 10%, y seguidamente se la lavó con acetato de etilo. Se  
 agregó acetato de etilo a la capa acuosa, y esta mezcla  
 se ajustó a pH 1-2 con ácido clorhídrico al 10%. La capa  
 5 de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, se secó  
 sobre sulfato de magnesio, y se trató con carbón activado.  
 Después de separar el solvente por destilación, el resi-  
 duo se pulverizó en éter dietílico, se recuperó por fil-  
 tración y se secó, para proporcionar 2,2 g de polvo de co-  
 10 lor amarillo pálido, que era el ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-  
 -2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilami-  
 no-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, que  
 se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-  
 -tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-  
 15 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxíli-  
 co.

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

	3,53 y 3,8	(2H, AB <sub>c</sub> , J=17 Hz)
	4,33 y 4,7	(2H, AB <sub>c</sub> , J=13 Hz)
20	5,0	(1H, s)
	5,15	(1H, d, J=4 Hz)
	5,6	(1H, d, J=4 Hz)
	7,0	(1H, s)
	9,43	(1H, s)

25 Ejemplo 12

A una solución de 5,4 g de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-penti-  
 loxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefalos-  
 poránico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-  
 -pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glio-  
 xilamido $\sqrt{3}$ -cefalosporánico, en 54 ml de metanol, se agrega-

30

1 ron 10 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, con  
enfriamiento a 10-15°C. A esta mezcla se agregó de a gotas  
durante 30 minutos, a la misma temperatura, una solución  
de 142,2 mg de borohidruro sódico en 3,5 ml de agua. Des-  
5 pués de la reacción, la mezcla de reacción se concentró  
a 30-35°C bajo presión reducida. El residuo se trató de ma-  
nera similar a la descrita en el ejemplo 11, para propor-  
cionar en forma de polvo 4,2 g de ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-  
-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-ce-  
10 falosporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -  
-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

Espectro i.r. (Nujol)

1783 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

15 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,07 (3H, s)

4,7 y 5,07 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=14 Hz)

5,08 (1H, s)

5,13 (1H, d, J=5 Hz)

20 5,53 - 5,95 (1H, m).

7,03 (1H, s)

### Ejemplo 13

A una mezcla de 8,0 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetra-  
trazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilamino-1,3-  
25 -tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se  
puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, 160 ml de  
metanol y 13,6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico  
30 1N, se agregó de a gotas durante 20 minutos, con agita-

1 ción y enfriamiento por hielo, una mezcla de 0,26 g de  
borohidruro sódico y 15 ml de etanol. La mezcla se agitó  
durante una hora más, y seguidamente el metanol se separó  
por destilación. El residuo se disolvió en agua, y la so-  
5 lución se lavó con acetato de etilo. A la solución acuosa  
se agregó acetato de etilo, el pH de la mezcla se ajustó  
a 2 con ácido clorhídrico al 10%, y la capa de acetato de  
etilo se separó. La capa acuosa se saturó con cloruro de  
sodio, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de  
10 acetato de etilo se combinó con la capa de acetato de eti-  
lo, separada, se lavó con solución acuosa de cloruro de so-  
dio, saturada, y se secó. El solvente se separó por desti-  
lación, y el residuo se lavó con éter dietílico y se secó  
para proporcionar 5,5 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
15 -il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilamino-1,3-  
-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, que se  
puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihí-  
dro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, p.  
20 f. 160-170°C (descomposición).

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

	3,73	(2H, s ancho)
	3,97	(3H, s)
	4,35	(2H, s ancho)
25	5,03	(1H, s ancho)
	5,13	(1H, d, J=5 Hz)
	5,5-5,9	(1H, m)
	6,67	(1H, s)

Ejemplo 14

30

A una mezcla de 5,2 g de ácido 3-(1-metil-1H-te-

1      trazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede re-  
presentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-  
5      -7- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-  
carboxílico, 200 ml de metanol y 10,8 ml de solución acuosa  
de hidróxido sódico 1N, se agregó de a gotas durante  
diez minutos a 5-10°C, con agitación, una mezcla de 0,205  
g de borohidruro de sodio y 8 ml de etanol. La mezcla se  
agitó durante 20 minutos más, a la misma temperatura, y se-  
10      guidamente se le agregó, siempre a la misma temperatura,  
una mezcla de 0,01 g de borohidruro de sodio y 0,5 ml de  
etanol. La mezcla se agitó durante otros 30 minutos a igual  
temperatura y seguidamente la mezcla de reacción se concen-  
tró bajo presión reducida. Al residuo se agregaron 200 ml  
15      de agua, y la solución se lavó con acetato de etilo. La so-  
lución acuosa se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico al 5%,  
y se lavó con acetato de etilo. La solución se ajustó a  
pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, y se extrajo con aceta-  
to de etilo. La capa acuosa se salificó y se extrajo enton-  
20      ces con acetato de etilo. Los extractos en acetato de eti-  
lo se combinaron, se lavaron con solución acuosa de cloru-  
ro de sodio, saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio,  
y se trataron entonces con carbón activado. El solvente se  
separó por destilación y el residuo se pulverizó en éter  
25      dietílico, se recuperó por filtración y se secó, para pro-  
porcionar 3,6 g de polvo de color amarillo pálido, que era  
el ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidro-  
xi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-ce-  
fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
30      -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-hi-

1 droxi-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.  
f. 110-121°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro r.m.n. ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , delta)

3,45 y 3,83 (2H,  $\text{AB}_c$ ,  $J=18$  Hz)

4,08 (3H, s)

4,04 y 4,42 (2H,  $\text{AB}_c$ ,  $J=14$  Hz)

4,85 (1H, s)

10 5,15 (1H, d,  $J=4$  Hz)

5,6 (1H, d,  $J=4$  Hz)

6,5 (1H, s)

#### Ejemplo 15

15 A una solución de 2,2 g de ácido 3-(1-metil-1H-  
-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxi-  
carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilámico-7-3-cefem-4-car-  
boxílico en 22 ml de metanol se agregaron, enfriando hasta  
10°C, 3,6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, y  
20 a esta mezcla se agregó de a gotas durante 20 minutos, con  
enfriamiento a 10-15°C, una solución acuosa de 41 mg de bo-  
rohidruro sódico en 1 ml de agua. La mezcla se agitó duran-  
te 20 minutos a la misma temperatura, y el metanol se se-  
paró entonces de la mezcla para destilación bajo presión  
reducida. Al residuo se agregaron 20 ml de agua y 40 ml de  
25 acetato de etilo, y la capa acuosa se separó. Se agregó  
acetato de etilo a la capa acuosa, el pH de la mezcla se  
ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico, y seguidamente se se-  
paró la capa de acetato de etilo. Se la lavó con solución  
acuosa de cloruro de sodio, saturada, y se secó sobre sul-  
30 fato de magnesio para tratarla finalmente con carbón acti-

1 vado. El solvente se separó por destilación de la capa de  
 acetato de etilo, y el residuo aceitoso se pulverizó en  
 éter dietílico. El polvo se recuperó por filtración y se  
 secó, para proporcionar 1,7 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetra-  
 5 zol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pen-  
 tiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-  
 -4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1770-1790 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

3,5 (3H, s)

3,65 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

4,35 (2H, s ancho)

1) 5,05 (1H, d,  $J=5$  Hz)

5,25 (1H, s)

5,8 (1H, d,  $J=5$  Hz)

6,95 (1H, s)

20 De manera similar se obtuvieron los siguientes com-  
 puestos:

(1) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
 metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como áci-  
 do 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
 25 -2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-ce-  
 fem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pá-  
 lido.

(2) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-  
 -7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-ce-  
 fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-

30

230278

1      -(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carbo-  
xílico, en forma de polvo de color marrón pálido, p.f. 151-  
180°C (descomposición).

5           (3) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
mido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -  
10      -3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color marrón  
pálido, p.f. 120-146°C (descomposición).

          (4) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-  
-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede re-  
15      presentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentilosicarbonilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, en for-  
ma de polvo de color marrón pálido.

          (5) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tio-  
20      metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -  
-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como áci-  
do 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-ce-  
fem-4-carboxílico.

25           Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

          (6) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
30      mido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hi-

1 droxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

5 (7) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo blanco pardusco.

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,67 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

4,25 (2H, s ancho)

15 5,05 (1H, d, J=5 Hz)

5,1 (1H, s)

5,53-5,8 (1H, m)

7,07 (1H, s)

8,45 (1H, s)

20 (8) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2-(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-165°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

3100-3600, 1780, 1680 (ancho),

1530, 1280, 1175, 1100, 1055  $\text{cm}^{-1}$

30 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1	3,83	(2H, s ancho)
	4,03	(3H, s)
	4,43	(2H, s ancho)
	5,23	(1H, d, J=5 Hz)
5	5,42	(1H, s)
	5,87	(1H, d, J=5 Hz)
	8,78	(1H, s)

(9) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, 155°C (sinterización), 160°C (descomposición).

15

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

20

3,06	(3H, s)
3,75	(2H, s ancho)
4,33	(2H, s ancho)
5,15	(2H, m)
5,64 y 5,78	(1H, m)
7,05	(1H, s)

(10) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pálido, p.f. 105-130°C (descomposición).

30

230278

1

Espectro i.r. (Nujol)

1760-1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,37 (2H, s ancho)

5

4,25 y 4,62 (2H,  $\text{AB}_C$ ,  $J=14$  Hz)5,1 (1H, d,  $J=5$  Hz)

5,15 (1H, s)

5,53-5,9 (1H, m)

7,15 (1H, s)

10

8,45 (1H, s)

9,62 (1H, s)

(11) El ácido 3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 270°C.

15

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

20

3,43 y 3,65 (2H,  $\text{AB}_C$ ,  $J=14$  Hz)4,6 y 4,85 (2H,  $\text{AB}_C$ ,  $J=15$  Hz)

4,86 (1H, s)

5,1 (1H, d,  $J=5$  Hz)

2,6 - 2,75 (1H, m)

25

6,43 (1H, s)

(12) El ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 250°C.

30

230278

1

Espectro i.r. (Nujol)

1760-1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,07 (3H, s)

5

3,33 y 3,68 (2H,  $AB_C$ ,  $J=18$  Hz)

4,93 (1H, s)

5,1 (1H, d)

5,57-5,7 (1H, m)

6,5 (1H, s)

10

(13) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 130-200°C (descomposición).

15

(14) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 148-154°C (descomposición).

20

(15) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 144-156 (descomposición).

25

Ejemplo 16

Una solución de 2,30 g de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxi-

30

1 carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-  
-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-penti-  
loxycarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-  
5 -3-cefem-4-carboxílico, en 25 ml de ácido fórmico al 98%, se agitó durante dos horas y media a temperatura ambiente. Después de la reacción, el ácido fórmico se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se pulverizó en 25 ml de acetonitrilo, se recuperó por filtración, se lavó  
10 con un poco de acetonitrilo y seguidamente se disolvió en 14 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. El pH de la solución se ajustó a 6 con ácido acético, y la solución se sometió a cromatografía en columna de alúmina, usando como eluyente amortiguador de acetato, pH 5,0. El  
15 eluado, que contenía el compuesto deseado, (300 ml), se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico al 10% y se lavó entonces dos veces con 50 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se cromatografió en columna ("Amberlite XAD-4" de la firma Rohm & Haas Co.), y la columna se lavó sucesivamen-  
20 te con agua y se eluyó con 100 ml de solución acuosa de metanol al 20%, 100 ml de solución acuosa de metanol al 50%, y solución acuosa de metanol al 70%. Los eluados, que contenían el compuesto deseado, (500 ml), se juntaron y el metanol se separó por destilación a 30-35°C bajo presión reducida. La solución acuosa restante se liofilizó para  
25 proporcionar en forma de polvo amarillo pálido 0,60 g de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,-  
30 3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-

1 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

Espectro r.m.n. ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , delta).

5	2,75	(3H, s)
	3,4 y 3,75	(2H, $\text{AB}_c$ , $J=14$ Hz)
	4,0 y 4,52	(2H, $\text{AB}_c$ , $J=14$ Hz)
	5,15	(1H, d, $J=5$ Hz)
	5,2	(1H, s)
10	5,7	(1H, m)
	6,76	(1/2H, s)
	6,9	(1/2H, s)

#### Ejemplo 17

15 Una mezcla de 2,1 g de ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilaminc-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, y 40

20 ml de ácido fórmico al 98-100%, se agitó durante dos horas y media a temperatura ambiente. Después de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se pulverizó en acetonitrilo, se recuperó por filtración y se lavó con éter, para proporcionar 1,3 g de polvo marrón. Este polvo se disolvió en 20 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y el pH se ajustó a 6

25 con ácido acético. La mezcla se sometió a cromatografía neutra en columna de alúmina, usando como eluyente amortiguador acetático al pH 5,0. Los eluados (230 ml), que contenían el compuesto deseado, se juntaron, el pH se ajustó

30

1 a 2,8 con ácido clorhídrico al 10%, se lavaron con acetato  
 de etilo, y seguidamente el acetato de etilo se separó de  
 los eluados por destilación bajo presión reducida. La capa  
 acuosa que quedó, se cromatografió en columna ("Amberlite  
 5 XAD-4" de la firma Rohm & Haas Co.), la columna se lavó  
 con agua y seguidamente se eluyó, sucesivamente, con 80 ml  
 de metanol al 20%, 80 ml de metanol al 50%, y 300 ml de me-  
 tanol al 70%. Los eluados, que contenían el compuesto desea-  
 do, se juntaron y el metanol se separó por destilación ba-  
 10 jo presión reducida. La solución acuosa que quedó, se lio-  
 filizó para proporcionar en forma de polvo de color marrón  
 pálido 0,40 g de ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-  
 -7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-ce-  
 fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
 15 -(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-  
 -2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxí-  
 lico, p.f. 151-180°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1770, 1680, 1620, 1520  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,68 (2H, m)

4,43 (2H, dd,  $J=12,8$  y  $22,6$  Hz)

4,87 (1H, s ancho)

5,11 (1H, d,  $J=5,0$  Hz)

25 5,2-6,1 (3H, m)

6,43 (1H, s)

9,57 (1H, s)

Ejemplo 18

Una mezcla de 1,8 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetra-  
 30 zol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-

1 -tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se  
 puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
 -tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-  
 -tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, y 40 ml  
 5 de ácido fórmico al 98-100%, se dejó descansar durante cin-  
 co horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se  
 sometió a un tratamiento similar al descrito en los ejem-  
 plos 16 y 17, para proporcionar 0,32 g de ácido 3-(1-metil-  
 -1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-  
 10 -glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede represen-  
 tar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -  
 -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-ce-  
 fem-4-carboxílico, p.f. 147-160°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

15 1770 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,73 (2H, s ancho)  
 3,95 (3H, s)  
 4,2 y 4,5 (2H,  $AB_C$ ,  $J=15$  Hz)  
 20 5,15 (1H, d,  $J=5$  Hz)  
 5,75 (1H, d,  $J=5$  Hz)  
 7,8 (1H, s)

#### Ejemplo 19

25 Una solución de 8,56 de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tia-  
 diazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilimino-1,3-  
 tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se  
 puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-  
 -il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-  
 -1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico, en  
 30 180 ml de ácido fórmico, se agitó durante cinco horas y me-

1 dia a temperatura ambiente. Después de la reacción, la mezcla de reacción se trató de manera similar a la empleada en los ejemplos 16 y 17 para proporcionar 2,6 g de ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, p.f. 156-160°C (descomposición).

10 Ejemplo 20

A una mezcla de 1,5 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico, en 30 ml de metanol, se agregó 1,06 g de oxiclорuro de fósforo, con agitación y enfriamiento por hielo, y la mezcla se agitó durante una hora a la misma temperatura y durante cuatro horas más a temperatura ambiente. Se le agregaron 150 ml de éter dietílico, y el precipitado se recuperó por filtración y se secó. Se obtuvieron así 1,30 g de polvo de color amarillo pálido, que se agregaron a 30 ml de agua, y el pH de la mezcla se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico al 10%.

15 La solución así obtenida se trató con carbón activado, se lavó con acetato de etilo, y el pH se ajustó a 7 con solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%. La solución se lavó con acetato de etilo, su pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico al 10%, y se filtró. La solución acuosa se adsorbió en una columna de HP-20 (resina neutra), que se la-

20

25

30

1 vó con agua y seguidamente se eluyó con solución acuosa de  
metanol. Los eluados, que contenían el compuesto deseado,  
se juntaron y el metanol se separó por destilación bajo pre-  
sión reducida. La solución acuosa se quedó, se liofilizó  
5 para proporcionar 0,63 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-  
-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-ace-  
tamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar co-  
mo ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidro-  
xi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-ce-  
10 fem-4-carboxílico, p.f. 130-200°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1768 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\delta_{\text{C}}$ -dimetilsulfóxido, delta)

15 3,72 (2H, s ancho)  
3,92 (3H, s)  
4,3 (2H, s ancho)  
5,05 - 5,25 (2H, m)  
5,66 (1H, d, J=5 Hz)  
7,0 (1H, s)

20 Ejemplo 21

A una mezcla de 30 g de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formilami-  
no-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefalosporánico, que se  
puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formilimino-2,3-dihi-  
dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefalosporánico, en 500  
25 ml de metanol, se agregaron de a gotas durante 30 minutos,  
con agitación y enfriamiento por hielo, 22,2 g de oxiclору-  
ro de fósforo, y la mezcla se agitó durante dos horas y un  
cuarto a la misma temperatura. La mezcla se vertió en 2500  
ml de éter dietílico, y esta mezcla se agitó durante una  
30 hora a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó

1 por filtración y se secó, para proporcionar 24,2 g de clorhidrato de la 6- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -5a,6-dihidro-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-tiazina-1,7-(4H)-diona, que se puede representar como clorhidrato

5 de la 6- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -5a,6-dihidro-3H,7H-aceto(2,1-b)furo(3,4-d)(1,3)-tiazina-1,7-(4H)-diona.

Espectro i.r. (Nujol)

1786 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,84 (2H, s ancho)

5,07 (2H, s)

5,25 (1H, d, J=5 Hz)

5,83 (1H, d, J=5 Hz)

15

8,32 (1H, s)

#### Ejemplo 22

A una mezcla de 24,8 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -

20 -(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, en 500 ml de metanol, se agregaron de a gotas 16,4 g de oxiclورو de fósforo, durante 15 minutos con agitación y enfriamiento a 5-10°C, y la mezcla se

25 agitó durante dos horas y media a la misma temperatura. Las tres cuartas partes del metanol se separaron de la mezcla por destilación bajo presión reducida, y el residuo se pulverizó con éter dietílico. El polvo se recuperó por filtración y se secó, para proporcionar el clorhidrato del ácido

30 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-

1 -tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

5 Espectro i.r. (Nujol)

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,7 (2H, s ancho)

4,0 (3H, s)

10 4,37 (2H, s ancho)

5,23 (1H, d, J=5 Hz)

5,75 (1H, d, J=5 Hz)

8,27 (1H, s)

8,35 (1H, s)

15 De manera similar se obtuvieron los siguientes compuestos.

(1) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

20

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

25 (2) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

30

1

Espectro i.r. (Nujol)

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

(3) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
mido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hi-  
droxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-  
-3-cefem-4-carboxílico.

5

Espectro i.r. (Nujol)

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

(4) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-  
-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-car-  
boxílico.

15

Espectro i.r. (Nujol)

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

(5) El ácido 3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-  
-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxí-  
lico, que se puede representar como ácido 3-carbamoiloxi-  
metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-  
-acetamido-3-cefem-4-carboxílico; p.f. más de 270°C.

20

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)3,43 y 3,65 (2H, AB<sub>c</sub>, J=14 Hz)4,6 y 4,85 (2H, AB<sub>c</sub>, J=15 Hz)

4,86 (1H, s)

5,1 (1H, d, J=5 Hz)

25

30

230278

1 2,6 - 2,75 (1H, m)

6,43 (1H, s)

(6) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 144-156°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1764-1780 (ancho, beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,8 (3H, s)

3,57 y 3,78 (2H,  $AB_c$ ,  $J=17$  Hz)

3,9 (3H, s)

4,21 y 4,42 (2H,  $AB_c$ ,  $J=15$  Hz)

15 4,95 (1H, s)

5,12 (1H, d,  $J=5$  Hz)

5,65 - 5,75 (1H, m)

6,57 (1H, s)

(7) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 148-154°C (descomposición).

25 Espectro i.r. (Nujol)

3300 (ancho), 1780, 1680, 1620  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -acetona, delta)

3,87 (2H, s ancho)

4,07 (3H, s)

30

4,37 (2H, s ancho)

1	5,17	(1H, d, J=4 Hz)
	5,20	(1H, s)
	5,88	(1H, d, J=4 Hz)

(8) El clorhidrato del ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 250°C.

Espectro i.r. (Nujol)

10 1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

	2,12	(3H, s)
	3,52	(2H, s ancho)
	5,17	(1H, d, J=5 Hz)
15	5,68	(1H, d, J=5 Hz)
	8,3	(1H, s)

(9) El clorhidrato del ácido 3-carbamiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-carbamiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo.

(10) El clorhidrato del ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como el clorhidrato del ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo.

30 Espectro i.r. (Nujol)

230278

1

1760-1780 (ancho, beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,72 (3H, s)

3,75 (2H, s ancho)

5

4,25 y 4,62 (2H,  $AB_C$ ,  $J=14$  Hz)5,23 (1H, d,  $J=5$  Hz)5,75 (1H, d,  $J=5$  Hz)

8,33 (1H, s)

10

(11) El clorhidrato del ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como el clorhidrato del ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo.

15

Espectro i.r. (Nujol)

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,7 (2H, s ancho)

4,22 y 4,62 (2H,  $AB_C$ ,  $J=16$  Hz)

20

5,17 (1H, d,  $J=5$  Hz)5,7 (1H, d,  $J=5$  Hz)

8,3 (1H, s)

9,67 (1H, s)

25

(12) El clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 140-160°C (descomposición).

30

Espectro i.r. (Nujol)

1

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,7 (2H, s ancho)

3,95 (3H, s)

5

4,3 (2H, s ancho)

5,12 (1H, d,  $J=6$  Hz)5,65 (1H, d,  $J=6$  Hz)

8,3 (1H, s)

10

(13) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 146-155°C (descomposición).

15

Espectro i.r. (Nujol)

1798 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,85 (3H, s)

3,58 y 3,79 (2H,  $AB_C$ ,  $J=17$  Hz)

20

3,92 (3H, s)

4,22 y 4,4 (2H,  $AB_C$ ,  $J=14$  Hz)5,12 (1H, d,  $J=5$  Hz)5,75 (1H, d,  $J=5$  Hz)

7,95 (1H, s)

25

(14) El ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 250°C.

30

Ejemplo 23

230278

1 Una mezcla de 0,85 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilamino)-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-

5 -(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, 15 ml de etanol, 5 ml de agua y 5 ml de ácido clorhídrico 2N, se agitó durante dos horas y media a temperatura ambiente. Después de la reacción, la mezcla

10 de reacción se diluyó con 20 ml de agua, el pH se ajustó a 8 con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y se la lavó entonces con éter dietílico. La capa acuosa así obtenida se ajustó a pH 4-5 con ácido clorhídrico al 10%, y se lavó con acetato de etilo; su pH se ajustó a 1-2 con

15 ácido clorhídrico al 10%, y se la extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se separó por destilación del extracto y el residuo se lavó con éter dietílico, se recuperó por filtración

20 y se secó, para proporcionar en forma de polvo de color marrón pálido 0,2 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-

25 -3-cefem-4-carboxílico, p.f. 120-146°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,9 (3H, s)

1	3,57 y 3,8	(2H, AB <sub>c</sub> , J=18 Hz)
	3,9	(3H, s)
	4,2 y 4,4	(2H, AB <sub>c</sub> , J=13 Hz)
	4,9 - 5,15	(2H, m)
5	5,5 - 5,75	(1H, m)
	6,65	(1H, s)

#### Ejemplo 24

Una mezcla de 1,49 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -formiloxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, y 100 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, se dejó descansar durante seis horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la capa acuosa se separó. Se agregó acetato de etilo a la capa acuosa, y el pH de la mezcla se ajustó a 1-2 con ácido clorhídrico diluido; seguidamente la capa de acetato de etilo se separó. La capa acuosa se salificó y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida y el extracto en acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, y el solvente se separó por destilación. Al residuo (2,0 g) se agregó éter dietílico, la mezcla se agitó durante la noche, se recuperó por filtración y se secó, para proporcionar en forma de polvo de color marrón pálido 0,90 g de ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-

30

230278

1 -4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico.

5 Espectro i.r. (Nujol)

1785 (beta-lactama), 1680-1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,58 y 3,82 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=18 Hz)

3,93 (3H, s)

10 4,22 y 4,33 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=12 Hz)

5,0-5,12 (2H, m)

5,55-5,8 (1H, m)

7,03 (1H, s)

15 De manera similar se obtuvieron los siguientes compuestos.

(1) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-  
20 -tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1785 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

25 (2) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
30 -2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de co-

1 lor amarillo pálido.

(3) El ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefalosporánico.

Espectro i.r. (Nujol)

1783 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

(4) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-170°C (descomposición).

(5) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-121°C (descomposición).

(6) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pálido.

(7) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-ce-

1 fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxí-  
lico, p.f. 151-180°C (descomposición).

5 (8) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tio-  
metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-  
cefem-4-carboxílico, que se puede representar como áci-  
do 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-ce-  
10 fem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

(9) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
15 mido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hi-  
droxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-  
-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

20 1760 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

(10) El ácido 3-carbamiloimetil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-  
-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxíli-  
co, que se puede representar como ácido 3-carbamiloime-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-  
25 -acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. más de 270°C.

(11) El ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-  
-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se pue-  
de representar como ácido 3-metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxí-  
30 lico, p.f. más de 250°C.

1 (12) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-  
-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-  
5 -imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-cefem-4-  
-carboxílico, p.f. 130-200°C (descomposición).

(13) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-ace-  
tamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar co-  
10 mo ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidro-  
xi-2-(2-imino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
mido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 148-154°C (descomposición).

(14) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
do-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
15 ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-  
-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo blanco pardusco.

(15) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-  
20 -7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-  
-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como áci-  
do 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-for-  
milimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-  
-4-carboxílico, p.f. 105-130°C (descomposición).

(16) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-  
-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede repre-  
sentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2-(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-  
25 -tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-  
30

1 -165°C, descomposición.

(17) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2- $\sqrt{2}$ -(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-4-il]-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2- $\sqrt{2}$ -(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il]-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, 155°C (sinterización), 160°C (descomposición).

(18) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 144-156°C (descomposición).

(19) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{DL}$ -2-hidroxi-2- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il]-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1770-1790 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$

(20) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-121°C (descomposición).

Ejemplo 25

Una solución de 389 mg de ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-cefalosporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-

1 -4-il)-acetamido]-cefalosporánico, 116,13 mg de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio, en 15 ml de amortiguador fosfático pH 5,2, se ajustó a pH 5,2 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante siete horas

5 a 60-63°C. Después de la reacción se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y su pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2N. El precipitado se recuperó por filtración y se secó, para proporcionar 60 mg de ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico, que se puede

10 representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefem-4-carboxílico. Por otra parte, del filtrado se separó la capa acuosa; ésta se lavó con acetato de etilo, después de lo cual el acetato de etilo se eliminó por destilación bajo presión reducida. La capa acuosa

15 se cromatografió en columna (usando la resina iónica de adsorción "Dianion HP 20" de la firma Mitsubishi Chemical Industries), se lavó con agua, y seguidamente se eluyó con alcohol isopropílico al 10%. Los eluados que contenían el

20 compuesto deseado se juntaron, y el alcohol isopropílico se eliminó por destilación bajo presión reducida. La solución acuosa se liofilizó para proporcionar 75 mg del mismo compuesto deseado.

25

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,65 (2H, s ancho)

4,1 y 4,45 (2H, AB<sub>c</sub>, J=15 Hz)

4,95 (1H, s)

30

230278

1	5,1	(1H, d, J=5 Hz)
	5,55-5,8	(1H, m)
	6,7	(1H, s)

Ejemplo 26

5 Una solución de 389 mg de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxycarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-cefalosporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxycarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-cefalosporánico, 116,3 mg de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio en 15 ml de amortiguador fosfático pH 5,2, se ajustó a pH 5,2 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante siete horas a 60-63°C. Después de la reacción se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH de ésta se ajustó a 4,5

10 con ácido clorhídrico 2N; seguidamente se separó la capa acuosa. A la capa acuosa se agregó acetato de etilo, y la mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico 2N, después de lo cual se separó la capa acuosa. La capa acuosa se

15 ajustó a pH 3 con solución acuosa de hidróxido sódico 1N, y se dejó descansar durante la noche en frío. El precipitado se recuperó por filtración y se secó, para proporcionar 30 mg de ácido 3-(5-metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-

20 -metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico. Por otra parte, el filtrado se cromatografió en columna, de manera similar a la empleada en el ejemplo 25, para proporcionar otros 65 mg del mismo compuesto deseado.

30

Espectro i.r. (Nujol)

1	• 1775 (beta-lactama) $\text{cm}^{-1}$
	Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -dimetilsulfóxido, delta)
	3,7 (2H, s ancho)
	4,2 y 4,45 (2H, $\text{AB}_c$ , $J=14$ Hz)
5	5,2 (1H, d, $J=5$ Hz)
	5,75 (1H, d, $J=5$ Hz)
	8,1 (1H, s)

#### Ejemplo 27

Una mezcla de 389 mg de ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-  
 10 -t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-cefa-  
 losporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -hidro  
 xi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-  
 -acetamido-7-cefalosporánico, 115,2 mg de 4-metil-4H-1,2,4-  
 -triazol-3-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio, y amor-  
 15 tiguador fosfático pH 5,2, se agitó durante tres horas a  
 60-65°C. Después de la reacción se agregó acetato de etilo  
 a la mezcla de reacción y la capa acuosa se separó. A la  
 capa acuosa se agregó acetato de etilo, el pH de la mezcla  
 se ajustó a 1 con ácido clorhídrico 2N, la capa acuosa se  
 20 separó, y el acetato de etilo restante en la misma se eli-  
 minó bajo presión reducida. La solución acuosa se cromato-  
 grafizó en columna ("Amberlite XAD-4" de la firma Rohm &  
 Haas Co.), y la columna se lavó con agua y se eluyó con so-  
 lución acuosa de metanol del 20 al 50%. Los eluados que con-  
 25 tenían el compuesto deseado se juntaron y el metanol se  
 eliminó por destilación de los mismos. La solución acuosa  
 se liofilizó para proporcionar 149 mg de ácido 3-(4-metil-  
 -4H-1,2,4-triazol-3-il)-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-  
 -4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede re-  
 30 presentar como ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tio-

1 metil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-  
-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

5 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,57 (3H, s)

3,69 (2H, s ancho)

4,0 - 4,3 (2H, m)

4,9 ((1H, s)

10 5,1 (1H, d, J=5 Hz)

5,6 - 5,8 (1H, m)

6,6 (1H, s)

#### Ejemplo 28

15 Una mezcla de 378 mg de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-pentiloxi-  
carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -cefalosporá-  
nico, que se puede representar como ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-t-penti-  
loxycarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilami-  
do $\sqrt{7}$ -cefalosporánico, 115,2 mg de 4-metil-4H-1,2,4-triazol-  
-3-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio, y 15 ml de amor-  
20 tiguador fosfático 5,2, se agitó durante seis horas a 60-  
-63°C. Después de la reacción, la mezcla de reacción se  
trató de manera convencional para proporcionar 160 mg de  
ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-  
-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxíli-  
25 co, que se puede representar como ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-  
triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-  
-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

De manera similar se obtuvieron los siguientes

1 compuestos:

(1) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pálido.

(2) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150°C (descomposición).

(3) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-170°C (descomposición).

(4) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-121°C (descomposición).

(5) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-triadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-

1 -2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-ce-  
fem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pá-  
lido.

5 (6) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
-2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-ce-  
fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-2-hidroxi-2-(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxí-  
lico, p.f. 151-180°C (descomposición).

10 (7) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-  
-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-2-(2-imino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
15 147-160°C (descomposición).

(8) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
metil-7-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-ce-  
fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-2-(2-imino-2,3-  
20 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxí-  
lico, p.f. 156-160°C (descomposición).

(9) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7-2-hidroxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
do-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
25 ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-2-hidroxi-2-  
-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-  
-cefem-4-carboxílico, p.f. 120-146°C (descomposición).

(10) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til-7-2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-7-  
3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como áci-  
30

1 do 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-  
-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-  
-carboxílico, p.f. 130-200°C (descomposición).

5 (11) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-aceta-  
mido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-  
-(2-imino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -  
-3-cefem-4-carboxílico; p.f. 148-154°C (descomposición).

10 (12) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-  
-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede re-  
presentar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-  
7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-  
15 -tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, 155°C (sin-  
terización), 160°C (descomposición).

(13) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
do $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
20 ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-  
-2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\sqrt{7}$ -  
-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 144-156°C (descomposición).

(14) El clorhidrato del ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-  
-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilami-  
do $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
25 clorhidrato del ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-  
-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo.

Espectro i.r. (Nujol)

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

1 (15) El clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
5 clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 140-160°C (descomposición).

(16) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
10 -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 146-155°C (descomposición).

(17) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar  
15 como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, 148°C (sinterización),  
20 160°C expansión, 200°C (descomposición).

20

25

30

230278

VAL

1

REIVINDICACIONES

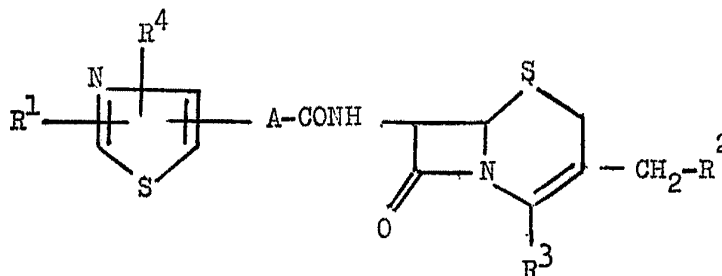
5

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

10

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-substituidos, de la fórmula:

15



20

donde  $R^1$  es amino, alquilamino inferior, un amino protegido, un alquilamino inferior protegido, hidroxilo, o alcoxi inferior,  $R^2$  es hidrógeno, aciloxi, piridinio o un grupo heterocíclico que puede tener uno o más substituyentes apropiados,  $R^3$  es carboxi o su derivado, A es carbonilo, hidroxialquilenol(inferior) o un hidroxialquilenol(inferior) protegido, y  $R^4$  es hidrógeno o halógeno, o  $R^2$  y  $R^3$  están enlazados entre sí de modo que representan un grupo de la fórmula:  $-COO-$ , en la cual  $R^3$  es  $-COO^-$  cuando  $R^2$  es piridinio, a condición que  $R^2$  no sea acetoxi o 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio cuando el grupo de la fórmula:

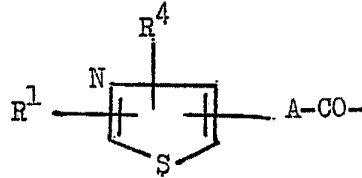
25

30

060378

m/e

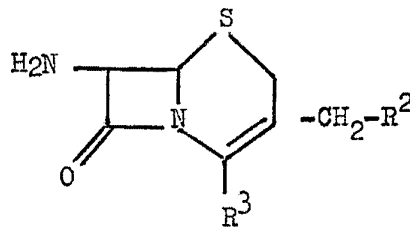
1



5

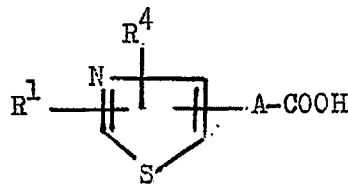
es 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetilo o 2-hidroxi-2-[2-(2,2,2-tricloroetoxi)-carbonilamino-1,3-tiazol-4-il]-acetilo, o una sal de los mismos, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

10



15

donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen cada uno el significado ya definido, o su derivado reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula:



20

donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> y A tienen cada uno el significado ya definido, o su derivado reactivo en el grupo carboxi, o una sal del mismo.

25

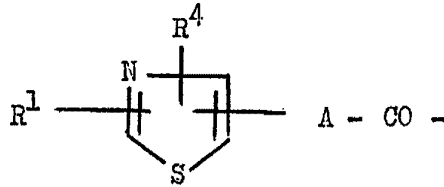
2<sup>a</sup>.— Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que R<sup>1</sup> es amino, alquilamino inferior, un amino protegido, hidroxilo o alcoxi inferior, R<sup>2</sup> es aciloxi, piridinio o un grupo tio heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes apropiados, R<sup>3</sup> es carboxi o su derivado, R<sup>4</sup> es hidrógeno y A es carbonilo, hidroxialquileno(inferior) o

30

MGE

1 un hidroxialquileno (inferior) protegido, en donde  $R^3$  es  
 -COO<sup>-</sup> cuando  $R^2$  es piridinio, a condición de que  $R^2$  no  
 sea acetoxi o 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio cuando el grupo  
 de la fórmula

5



10

es 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetilo o 2-hidro-  
 xi-2-[2-(2,2,2-tricloroetoxi)-carbonilamino-1,3-tiazol-4-  
 -il]-acetilo.

3ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de  
 ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-substituidos.

15

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

Esta Memoria consta de CIENTO VEINTIOCHO hojas es-  
 critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 07. MAR 1978

20

P.A.

Fernando de Elzaburu  
 Por Poder.

25

30

060378

VAL

m/c