

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



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

10 ES	11 NUMERO	12 A 1
21	457191	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	25-3-77	

**PATENTE DE INVENCION**

P.- 65.318  
FP/172-77/YN  
File 1627

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
14916/76	12-4-76	Gran Bretaña
23490/76	7-6-76	" "
125826/76	19-10-76	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR EL ISOMERO SIN DE LOS COMPUESTOS DEL ACIDO 3-CEFEM-4-CARBOXILICO SUSTITUIDO EN LAS POSICIONES 3 Y 7".

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón.

72 INVENTOR (ES)

Takao Takaya, Takashi Masugi, Hisashi Takasugi y Hiromu Kochi.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LFG 20 JUL 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

1 El presente invento se refiere al nuevo isómero  
sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disus-  
tituido en las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéutica-  
mente aceptables. Más particularmente, se refiere al nuevo  
5 isómero sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico  
disustituido en las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéuti-  
camente aceptables, que tienen actividades antibacterianas  
y a procedimientos para su preparación, a una composición  
farmacéutica que comprende los mismos y a un método para  
10 emplearlos terapéuticamente en el tratamiento de enfermeda-  
des infecciosas en seres humanos y animales.

Por consiguiente, un objeto del presente invento  
es proporcionar el isómero sin de los compuestos del ácido  
3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7  
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son muy acti-  
vos frente a un número de bacterias patógenas.

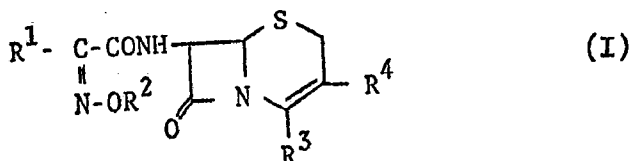
Otro objeto del presente invento es proporcionar  
procedimientos para la preparación del isómero sin de los  
compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en  
20 las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéuticamente acepta-  
bles.

Un objeto más del presente invento es proporcio-  
nar una composición farmacéutica que comprende, como ingre-  
dientes activos, dicho isómero sin de los compuestos del  
25 ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones  
3 y 7 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Todavía otro objeto más del presente invento es  
proporcionar un método para el tratamiento de enfermedades  
infecciosas originadas por bacterias patógenas en seres  
30 humanos y animales.

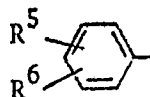
1 El isómero sin de los compuestos del ácido 3-ce-  
fem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7 ob-  
jeto del presente invento son nuevos y pueden representar-  
se por la fórmula siguiente (I):

5



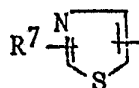
en la cual

10 R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula:



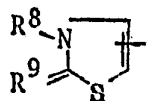
en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, nitro, hi-  
droxi, alcoxi inferior o aciloxi y R<sup>6</sup> es hidroxil, alcoxi  
inferior, aciloxi, acilamino o dialcoholo(inferior)-amino;  
un grupo de la fórmula:

15



en la que R<sup>7</sup> es amino, amino protegido, hidro-  
xi o alcoholo inferior; o  
un grupo de la fórmula:

20



en la que R<sup>8</sup> es alcoholo inferior y R<sup>9</sup> es imi-  
no, imino protegido u oxo;  
R<sup>2</sup> es un grupo de hidrocarburo alifático que puede tener  
sustituyente(s) adecuado(s);

25

R<sup>3</sup> es carboxi o carboxi protegido; y

R<sup>4</sup> es aciloximetilo, hidroximetilo, formilo o un grupo tio-  
metilo heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecua-  
do(s);

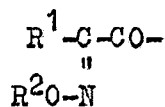
o R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> están unidos formando -COOCH<sub>2</sub>-.

30

Respecto al presente invento, ha de advertirse

1 que este invento se caracteriza por proporcionar isómero  
sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disusti-  
 tuido en las posiciones 3 y 7, que se representa por la  
 fórmula (I), y pudiendo representarse dicho isómero sin  
 5 por la estructura parcial de la fórmula: 
$$\begin{array}{c} R^1-C-CO- \\ | \\ N-OR^2 \end{array}$$

moléculas, mientras que el isómero anti correspondiente se  
 representa por la estructura parcial de la fórmula:



10

Por consiguiente, en las explicaciones detalla-  
 das siguientes de este invento en esta memoria y reivindi-  
 caciones, ha de entenderse que los isómeros sin de los com  
 puestos objeto del presente invento así como los compues-  
 15 tos de partida de este invento están representados por la  
 estructura parcial de la fórmula: 
$$\begin{array}{c} -C-CO- \\ | \\ N-O- \end{array}$$

15

salvo que, en el caso de que sea conveniente durante la  
 explicación de este invento se exprese tanto el isómero  
 20 sin como el isómero anti por una fórmula general, se repre-  
 sentan por la estructura parcial de la fórmula: 
$$\begin{array}{c} -C-CO- \\ | \\ N \\ | \\ O \\ | \end{array}$$

20

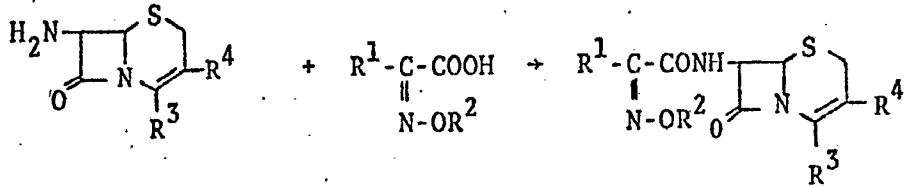
Los compuestos objeto del presente invento (I)  
 25 son compuestos nuevos y pueden prepararse por los procedi-  
 mientos 1 a 8 como se menciona a continuación.

25

30

1

Procedimiento 1



5

(II)

(III)

(I)

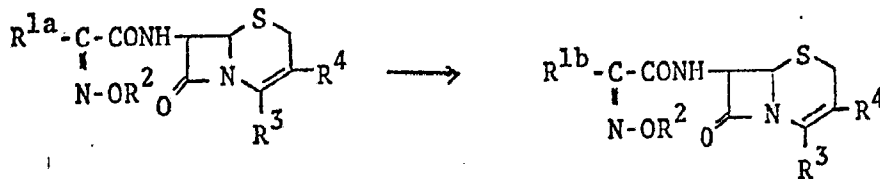
o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus sales.

o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una de sus sales.

o una de sus sales

10

Procedimiento 2



15

Eliminación del grupo protector del amino (o imino)

(IV)

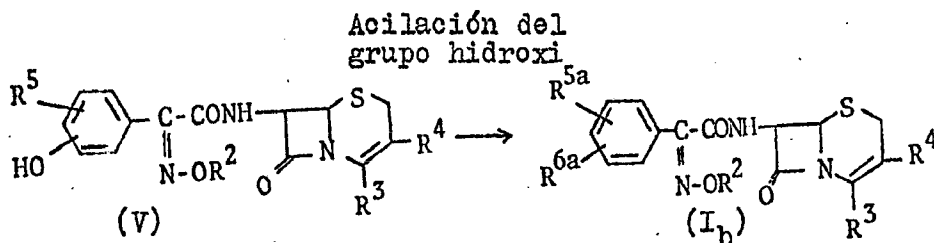
(I<sub>a</sub>)

o una de sus sales

o una de sus sales

20

Procedimiento 3



25

(V)

(I<sub>b</sub>)

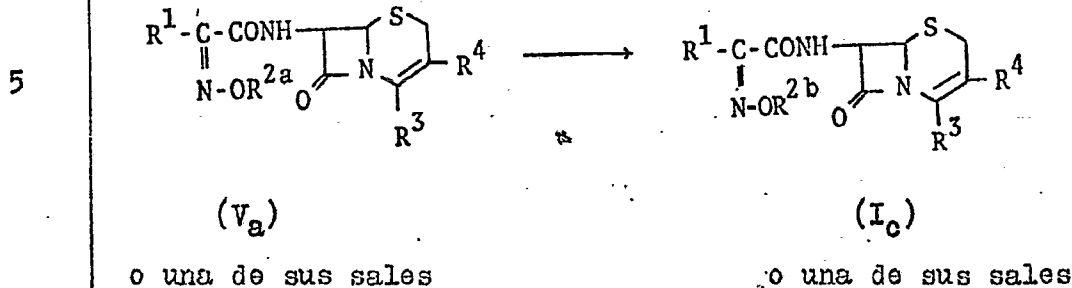
o una de sus sales

o una de sus sales

30

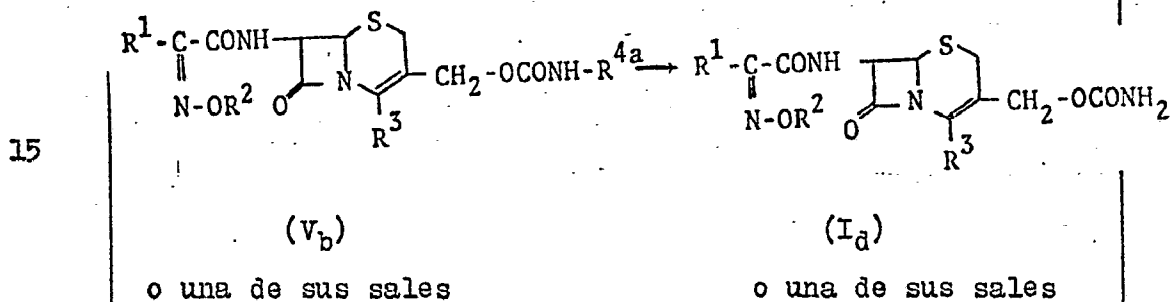
1 Procedimiento 4

Eliminación del grupo protector del carboxi

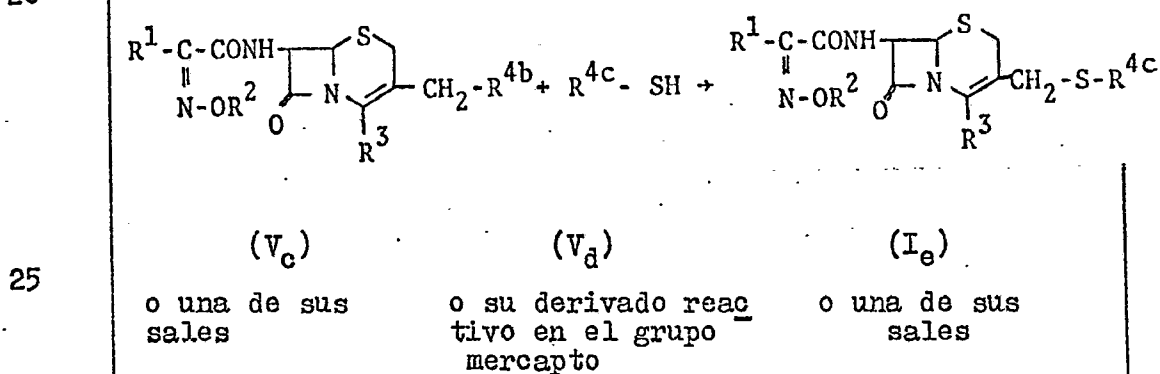


10 Procedimiento 5

Eliminación del grupo protector del amino

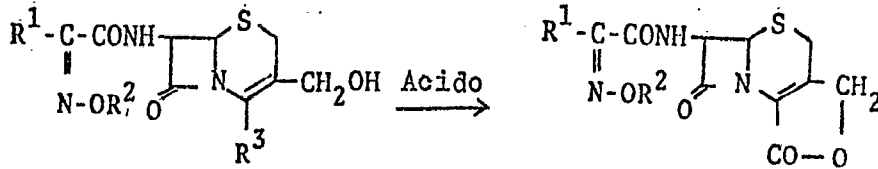


20 Procedimiento 6



30 Procedimiento 7

1



5

(V<sub>e</sub>)

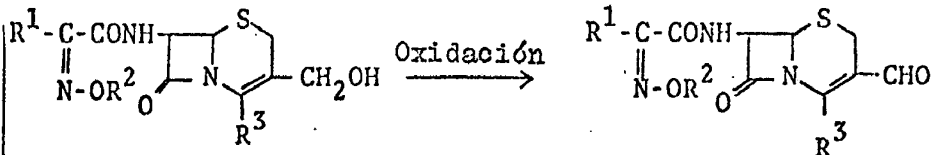
o una de sus sales

(I<sub>f</sub>)

o una de sus sales

Procedimiento 8

10



(V<sub>e</sub>)

o una de sus sales

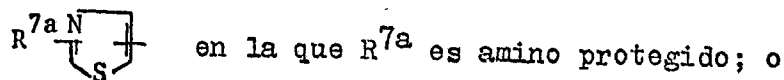
(I<sub>g</sub>)

o una de sus sales

15

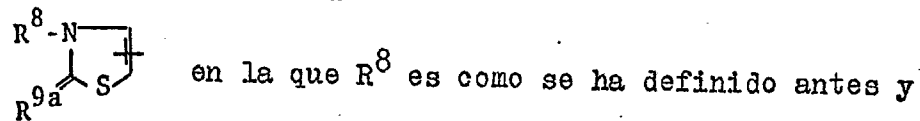
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno como se han definido antes;

R<sup>1a</sup> es un grupo de la fórmula:



20

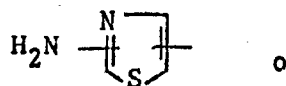
un grupo de la fórmula



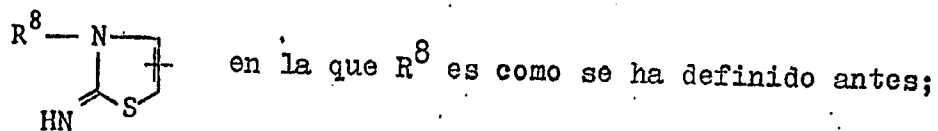
R<sup>9a</sup> es imino protegido;

R<sup>1b</sup> es un grupo de la fórmula:

25



un grupo de la fórmula:

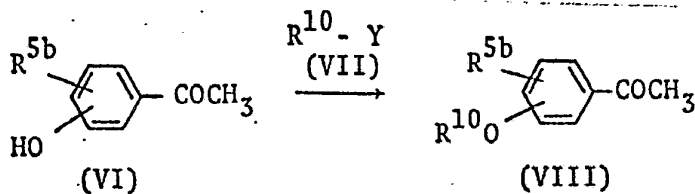


30

- 1  $R^{5a}$  es hidrógeno, halógeno, nitro, alcoxi inferior o aciloxi;  
 $R^{6a}$  es aciloxi;  
 $R^{2a}$  es carboxi-alcohilo inferior protegido;  
5  $R^{2b}$  es carboxi-alcohilo inferior;  $R^{4a}$  es un grupo protector de amino;  
 $R^{4b}$  es un grupo que puede estar sustituido por un grupo  $R^{4c}$ -S- en el que  $R^{4c}$  es un grupo heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecuado(s); y  
10  $R^{4c}$  es como se ha definido antes.

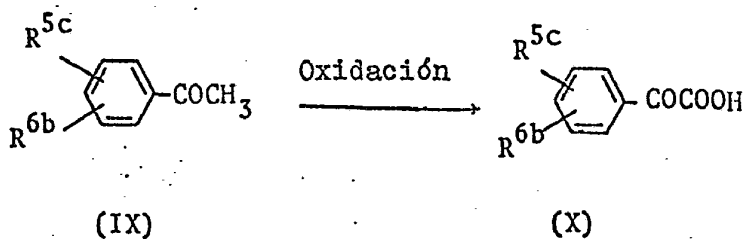
Entre los compuestos de partida, el compuesto de partida (III), incluyendo el isómero anti correspondiente son nuevos y pueden prepararse por los procedimientos que se ilustran por el esquema siguiente.

15



20

(ii)

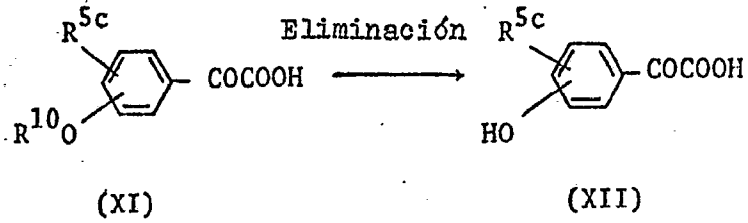


25

30

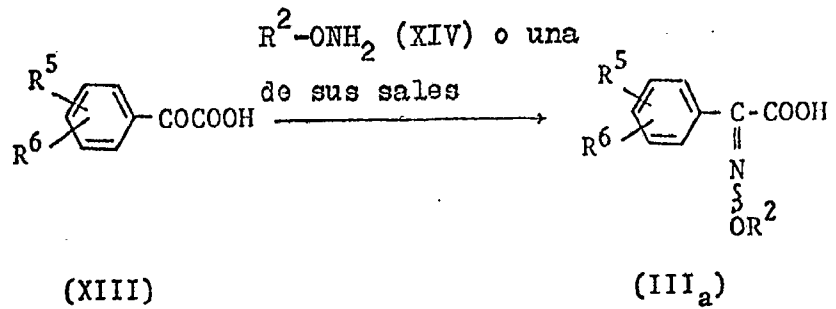
1

(iii)



5

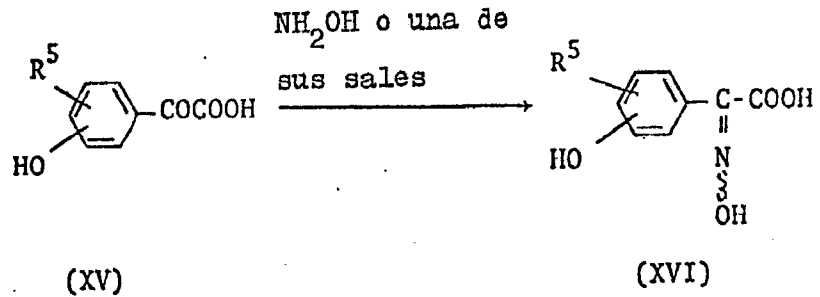
(iv)



10

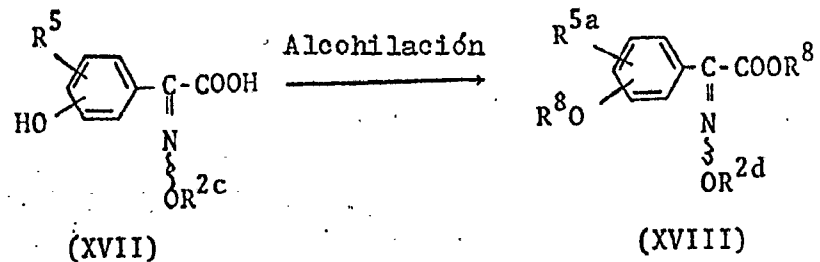
(2)

(i)



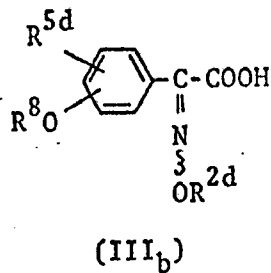
15

(ii)



20

Hidrólisis

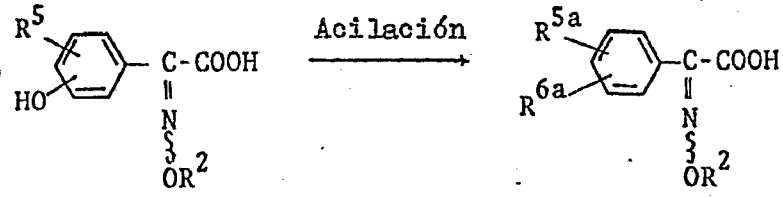


25

30

1

(3)



(XIX)

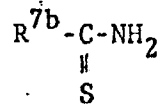
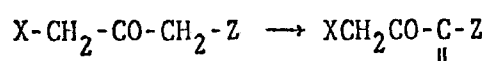
(III<sub>c</sub>)

5

(4)

(i)

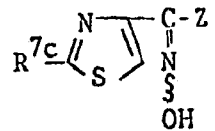
Nitrosación



10

(XX)

(XXII)

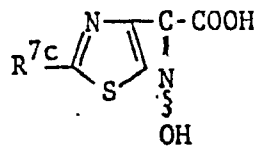


(XXI)

(XXIII)

15

Eliminación

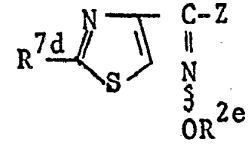
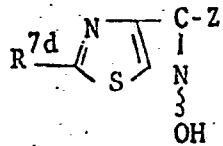


(XXIII<sub>a</sub>)

20

(ii)

Alcoholación

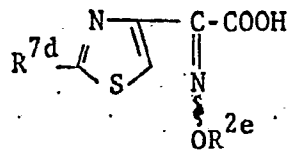


(XXIV)

(XXV)

25

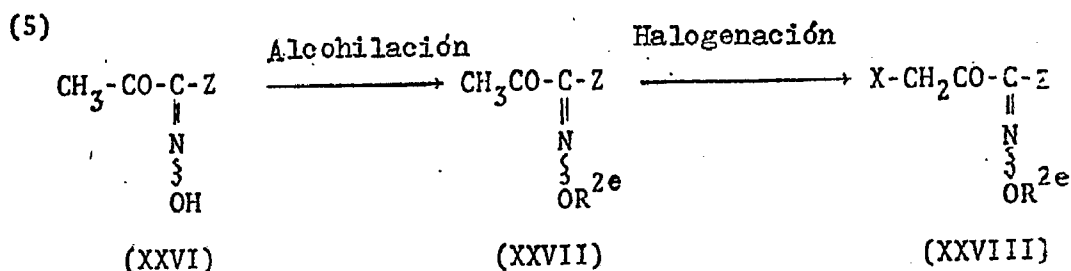
Eliminación



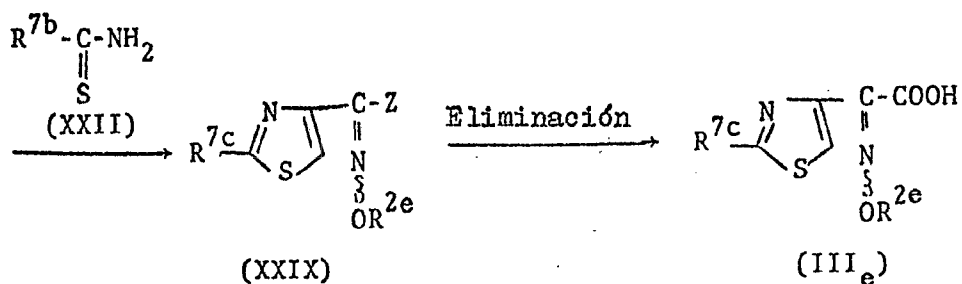
(III<sub>d</sub>)

30

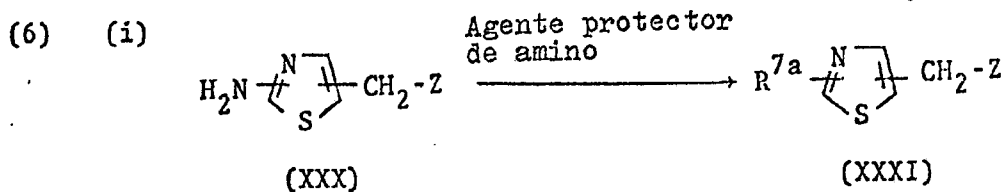
1



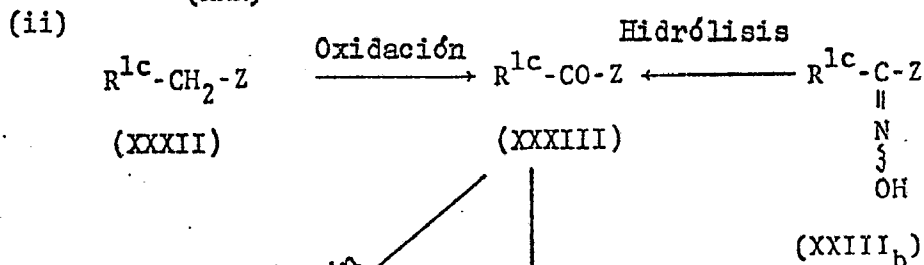
5



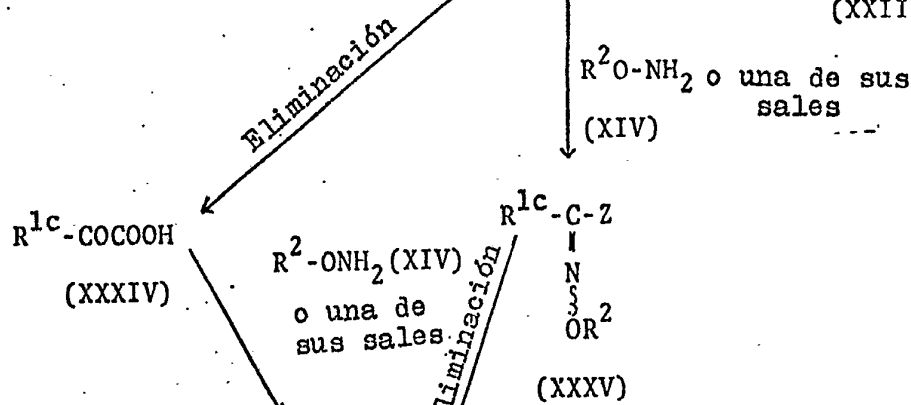
10



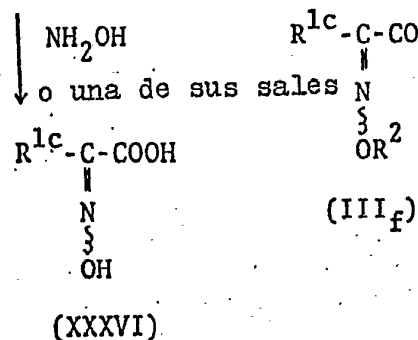
15



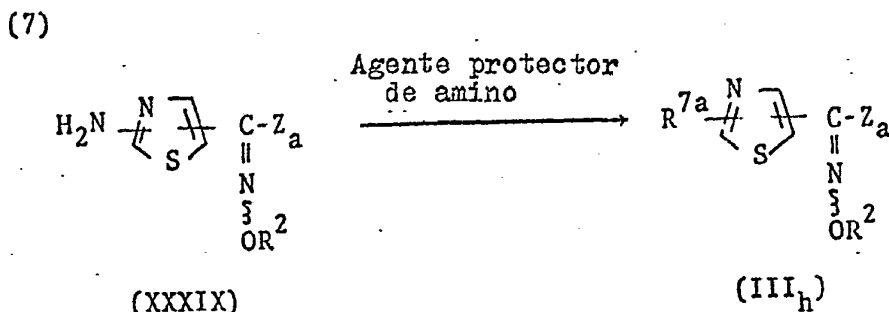
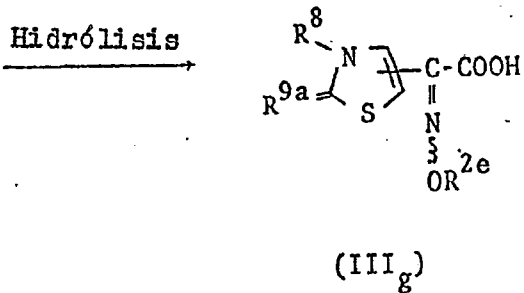
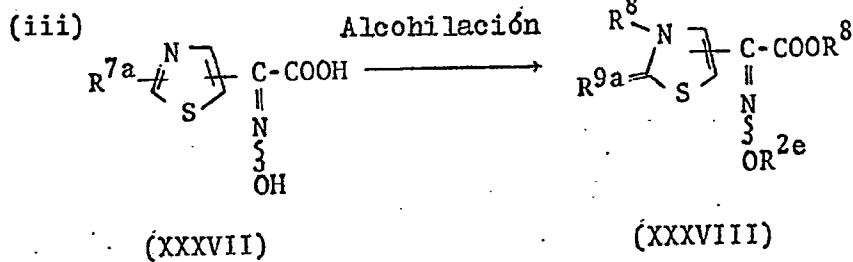
20



25



30



en las que R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9a</sup> son cada uno como se han definido antes;

R<sup>5b</sup> es halógeno;

Y es un residuo ácido;

R<sup>10</sup> es ar-alcoholo inferior;

R<sup>5c</sup> es hidrógeno, halógeno o nitro;

R<sup>6b</sup> es alcoxi inferior, ar-alcoxi inferior o acilamino;

R<sup>2c</sup> es hidrógeno, alcoholo inferior o alquenilo inferior;

R<sup>5d</sup> es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo o alcoxi inferior;

X es halógeno;

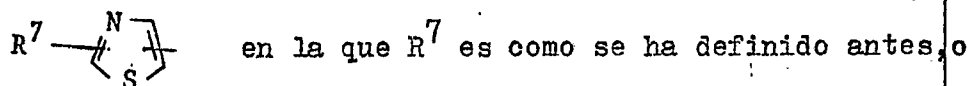
Z es carboxi protegido;

R<sup>7b</sup> es alcoholo inferior, amino o alcoxi inferior;

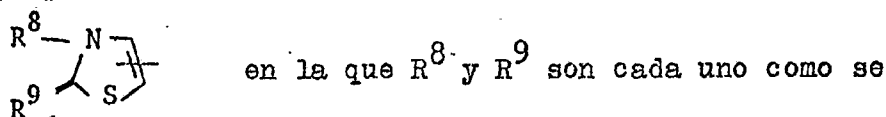
R<sup>7c</sup> es alcoholo inferior, amino o hidroxilo;

R<sup>7d</sup> es alcoholo inferior;

- 1  $R^{2e}$  es alcoholilo inferior;  
 $R^{1c}$  es un grupo de la fórmula:



- 5 un grupo de la fórmula:

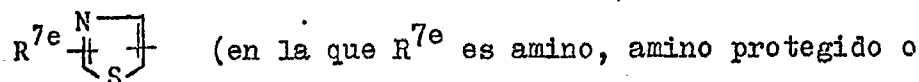


ha definido antes;

- 10  $R^{2d}$  es alcoholilo inferior o alquenilo inferior; y  
 $Z_a$  es carboxi o carboxi protegido.

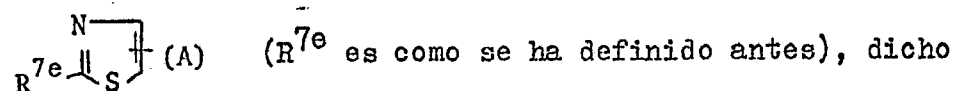
Los otros compuestos de partida (IV), (V), ( $V_a$ )-( $V_c$ ) y ( $V_e$ ) son todos compuestos nuevos y pueden prepararse por dichos procedimientos 1 a 8 antes mencionados.

- 15 Respecto a los compuestos objeto del presente invento de las fórmulas (I), ( $I_a$ ) y ( $I_c$ )-(I<sub>g</sub>), y los compuestos de partida de las fórmulas (III), (III<sub>e</sub>), (III<sub>f</sub>), (III<sub>h</sub>), (IV), ( $V_a$ )-( $V_c$ ), ( $V_e$ ), (XXIII)-(XXIII<sub>b</sub>), (XXIX)-(XXXVII) y (XXXIX), se entenderá que dicho objeto y compuestos de partida incluyen isómeros tal como isómeros tautómeros con relación a sus grupos tiazol. Es decir, en el caso
- 20 que el grupo representado por la fórmula:

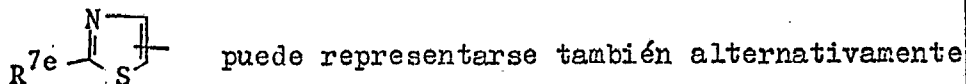


hidroxi) en la fórmula de dicho objeto y compuestos de partida toman la fórmula:

25

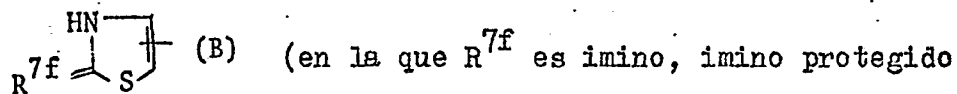


grupo de la fórmula:

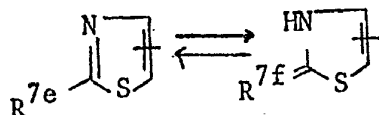


30

1 por su fórmula tautómera:



5 u oxo). Es decir, tanto los grupos (A) como (B) están en estado de equilibrio en las llamadas formas tautómeras que pueden representarse por el equilibrio siguiente:



10

(A)

(B)

en las que  $\text{R}^{7e}$  y  $\text{R}^{7f}$  son cada uno como se han definido antes).

15 Estos tipos de tautomerismo entre los compuestos 2-amino- y 2-hidroxitiazol y los compuestos 2-imino- o 2-oxo-tiazolina que se han establecido antes son bien conocidos en la bibliografía, y es obvio para una persona experta en la técnica que ambos isómeros tautómeros están en equilibrio y son fácilmente convertibles de modo recíproco, y por consiguiente se entenderá que tales isómeros están

20 incluidos dentro de la misma categoría del compuesto per se.

Por consiguiente, ambas formas tautómeras de los compuestos objeto del presente invento (I), (I<sub>a</sub>) y (I<sub>c</sub>)-(I<sub>g</sub>), y los compuestos de partida (III), (III<sub>e</sub>), (III<sub>f</sub>), (III<sub>h</sub>), (IV), (V<sub>a</sub>)-(V<sub>c</sub>), (V<sub>e</sub>), (XXIII)-(XXIII<sub>p</sub>), (XXIX)-(XXXVII) y

25 (XXXIX) están incluidos claramente dentro del alcance del presente invento. En la memoria presente, las reivindicaciones y ejemplos, el objeto y los compuestos de partida que incluyen el grupo de dichos isómeros tautómeros están representados empleando una de las expresiones para ello,

30 es decir la fórmula:



solamente por motivos de conveniencia.

(A)

5 Además, respecto a los compuestos objeto del presente invento (I), (I<sub>a</sub>)-(I<sub>c</sub>) y (I<sub>g</sub>), y los compuestos de partida (II), (IV), (V) y (V<sub>a</sub>), los compuestos en los que R<sup>3</sup> es carboxi y R<sup>4</sup> es formilo pueden también considerarse como sustancialmente los mismos compuestos que los compues-  
10 tos en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos formando un grupo de la fórmula: -COOCH(OH)-, es decir los llamados compuestos del tipo hemiacilal intramolecular, y por consiguiente se entenderá que ambos están incluidos en la misma categoría del compuesto per se y por lo tanto dentro del alcance del presente invento.

15 La sal farmacéuticamente aceptable adecuada del isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7 (I) objetos del presente invento son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal inorgánica, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc) y una sal de un metal alcalino-térreo (sal de calcio, sal de magnesio, etc), sal de amonio etc, una sal orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, etc), etc, una sal de un ácido orgánico (por ejemplo acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc), una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, brom-  
25 hidrato, sulfato, fosfato, etc) o una sal con un aminoácido,  
30

1 (por ejemplo arginina, ácido aspártico, ácido glutámico,  
etc), y similares.

5 En las descripciones anteriores y subsiguientes  
de la presente memoria, ejemplos e ilustraciones adecuadas  
de varias definiciones que el presente invento intenta in-  
cluir dentro de su alcance se explican con detalle como si-  
gue.

10 El término "inferior" se entiende que significa  
1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique otra  
cosa.

15 El grupo hidrocarburo alifático se intenta que  
signifique hidrocarburo alifático lineal o ramificado que  
tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede incluir alcohol  
inferior, alqueno inferior y similares. Y dicho grupo hi-  
drocarburo alifático puede tener de 1 a 2 sustituyentes  
adecuados tales como carboxi, carboxi protegido, ariltio,  
alcohiltio inferior, arilo, aciloxi, alcoxi inferior, ari-  
loxi, un grupo heterocíclico o similares.

20 El halógeno adecuado puede incluir cloro, bromo,  
flúor y yodo.

25 Alcoxi inferior y el resto alcoxi inferior ade-  
cuados en la expresión "ar-alcoxi inferior" pueden incluir  
el que sea ramificado, por ejemplo, metoxi, etoxi, propo-  
xi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi,  
hexiloxi y similares, y preferiblemente uno que tenga de  
1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente que tenga  
de 1 a 2 átomos de carbono.

30 Amino protegido adecuado puede incluir un grupo  
acilamino y amino sustituido por un grupo protector conven-  
cional distinto del grupo ácido tal como bencilo o simila-

1 res.

Alcoholo inferior y resto alcoholo inferior adecuados en las expresiones "alcoholo inferior", "carboxi-  
-alcoholo inferior", "carboxi-alcoholo inferior protegido",  
5 "ar-alcoholo inferior" y "dialcoholo(inferior) amino" pueden incluir los que estén ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, y preferiblemente que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente que ten-  
10 gan de 1 a 2 átomos de carbono.

El grupo imino protegido adecuado puede incluir un grupo acilimino e imino sustituido por un grupo protector convencional diferente del grupo acilo tal como bencilo y similares.

15 El carboxi protegido y el resto carboxi protegido adecuados en la expresión "carboxi-alcoholo inferior protegido" puede incluir carboxi esterificado en el que dicho éster puede ser uno tal como el éster de un alcoholo inferior (por ejemplo éster metílico, éter etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster t-pentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc), en el que el resto alcoholo inferior puede ser preferiblemente uno que  
20 tenga de 1 a 4 átomos de carbono; éster de alquenilo inferior (por ejemplo éster vinílico, éster alílico, etc); éster de alquinilo inferior (por ejemplo éster etínico, éster propínico, etc); éster de mono(o di o tri)-halógeno-  
25 -alcoholo inferior (por ejemplo éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc);  
30 éster de alcanoiloxi inferior-alcoholo inferior (por ejem-

- 1 plo éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-acetoxietílico, éster 2-propioniloxietílico, etc);
- 5 éster de alcanosulfonil inferior-alcoholo inferior (por ejemplo éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc); éster de ar-alcoholo inferior, por ejemplo éster de fenil-alcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyente(s) adecuado(s) (por ejemplo, éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster
- 10 tritético, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)-metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxi-3,5-diterciaributilbencílico, etc);
- éster arílico que puede tener uno o más sustituyente(s) adecuado(s) (por ejemplo, éster fenílico, éster toílico, éster terciaributilfenílico, éster xilílico, éster mesitílico, éster cumenílico, etc), y similares. Ejemplo preferido de carboxi protegido puede ser alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc) que tiene de 2 a 7
- 20 átomos de carbono, preferiblemente uno que tenga de 2 a 5 átomos de carbono.

- Arilo y resto arilo adecuados en las expresiones
- 25 "ar-alcoholo inferior", "ar-alcoxi inferior", "ariltio" y "ariloxi" pueden incluir fenilo, tolilo, xililo, mesitilo, cumenilo, naftilo y similares, en los que dicho grupo arilo puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) adecuado(s) tal como halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo, o flúor), hidroxí y similares.
- 30

1 El grupo heterocíclico y resto heterocíclico ade-  
cuados en la expresión "un grupo tiometilo heterocíclico  
que puede tener sustituyente(s) adecuado(s)" significa un  
grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico saturado o  
5 no saturado que contiene al menos un heteroátomo tal como  
un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno y similares.

Y, un grupo heterocíclico especialmente preferi-  
ble puede ser un grupo heterocíclico tal como:

un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros  
10 (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene 1 a 4 átomos  
de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imida-  
zolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pi-  
razinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-  
-triazolilo; 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc),  
15 tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo,  
etc), etc;

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (pre-  
feriblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomos  
de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo; imidazolidinilo,  
20 piperidino, piperazinilo, etc;

un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene  
de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoin-  
dolilo, indolicinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquino-  
lilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc;

25 un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros  
(preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 áto-  
mos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo  
oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-  
-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc)  
30 etc;

- 1 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, etc);
- 5 un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc);  
un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2
- 10 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc), etc);  
un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2
- 15 de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolidinilo, etc);  
un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc);
- 20 un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc y similares;
- 25 en el que dicho grupo heterocíclico puede tener de 1 a 2 sustituyentes adecuados tales como alcoholilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; alquenilo inferior (por ejemplo vinilo, alilo, butenilo, etc);
- 30 arilo (por ejemplo, fenilo, tolilo, etc); halógeno (por

1 ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor); amino; di-alcoholo(in-  
ferior)-amino-alcoholo inferior (por ejemplo dimetilamino-  
metilo, dimetilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilamino  
5 butilo, etc), teniendo preferiblemente de 1 a 6 átomos de  
carbono; o similares.

Alquenilo inferior adecuado es aquel que tenga  
de 2 a 6 átomos de carbono y puede incluir, por ejemplo vi-  
nilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-pen-  
tenilo y similares, y preferiblemente el que tiene 2 a 4  
10 átomos de carbono.

El resto acilo adecuado en las expresiones "acil-  
amino", "acilimino", "aciloxi" y "aciloximetilo" como se  
han mencionado antes puede incluir carbamoilo, un grupo aci-  
lo alifático y un grupo acilo que contiene un anillo aromá-  
tico o heterocíclico. Y, ejemplos adecuados de estos acilos  
15 pueden ser alcanilo inferior, (por ejemplo, formilo, ace-  
tilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isova-  
lerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc), preferiblemen-  
te uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, más preferible-  
mente uno que tenga de 1 a 2 átomos de carbono;

20 alcóxicarbonilo inferior que tiene de 2 a 7 átomos de car-  
bono (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propoxi-  
carbonilo 1-ciclopropiletóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo,  
butóxicarbonilo, t-butóxicarbonilo, pentilóxicarbonilo,  
25 t-pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc), preferible-  
mente uno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

alcanosulfonilo inferior (por ejemplo mesilo, etanosulfoni-  
lo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo,  
etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de car-  
30 bono, más preferiblemente uno que tiene de 1 a 2 átomos de

- 1 carbono;  
arenosulfenilo (por ejemplo bencenosulfonilo, tosilo, etc);  
arcoilo (por ejemplo, benzoilo, toluilo, naftoilo, ftaloilo,  
indancarbonilo, etc);
- 5 ar-alcanoilo inferior (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc);  
ar-alcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc); y similares.

- El resto acilo como se estableció antes puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) adecuados tales como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc), alcohol inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc), alqueno inferior (por ejemplo vinilo, alilo, etc), acilo tal como halo-alcanoilo inferior (por ejemplo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), arilo (por ejemplo, fenilo, toluilo, etc) o similares. Ejemplos adecuados del acilo que tiene dichos sustituyentes pueden ser mono(o di o tri)-halo-alcanoilo inferior (por ejemplo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; mono(o di o tri)-halo-alcanoil(inferior)-carbamoilo (por ejemplo, tricloroacetilcarbamoilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 3 a 4 átomos de carbono; o similares.
- 10  
15  
20  
25

- El grupo protector adecuado de amino para R<sup>4a</sup> puede incluir ácido tal como halo-alcanoilo inferior (por ejemplo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, o similares.
- 30

1 El residuo ácido adecuado puede incluir un resi-  
duo de un ácido tal como un ácido inorgánico (por ejemplo  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico,  
ácido sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (por ejemplo, áci-  
5 do metanosulfónico, ácido bencenosulfónico ácido p-toluen  
sulfónico, etc).

Ejemplo adecuado de un grupo que puede estar sus-  
tituido por un grupo  $R^{40}$ -S- puede incluir un residuo ácido  
tal como halógeno, azido o aciloxi en el que dicho halóge-  
10 no y el resto acilo de dicho aciloxi son los mismos que se  
han mencionado antes.

Entre los ejemplos adecuados de cada uno de los  
grupos de los compuestos objeto del presente invento como  
se han explicado e ilustrado antes, sus ejemplos preferidos  
15 se ilustran a continuación.

El ejemplo preferido de  $R^5$  puede ser hidrógeno,  
halógeno (preferiblemente cloro) o nitro;

El ejemplo preferido de  $R^6$  puede ser hidroxilo, al-  
coxi inferior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemen-  
20 te de  $C_1-C_2$ ), aciloxi [preferiblemente alcanciloxi inferior  
(preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ) o  
carbamoiloxi], acilamino [preferiblemente alcano (inferior)-  
-sulfonilo-amino (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferible-  
mente de  $C_1-C_2$ )] o di-alcohilo (inferior)-amino (en el que  
25 el resto alcohilo es preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferi-  
blemente de  $C_1-C_2$ );

El ejemplo preferido de  $R^7$  puede ser amino, amino  
protegido tal como acilamino [preferiblemente alcano (infe-  
rior)-sulfonilamino (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferi-  
30 blemente de  $C_1-C_2$ ), trihalo-alcancilo(inferior)-amino (pre-

1 feriblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ), alco  
 xi (inferior)-carbonilamino (preferiblemente de  $C_2-C_7$ , más  
 preferiblemente de  $C_3-C_6$ ) o alcanilo (inferior)-amino (pre  
 feriblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ )]], hi-  
 5 droxi o alcoholo inferior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más  
 preferiblemente de  $C_1-C_2$ );

ejemplo preferido de  $R^8$  es alcoholo inferior de  
 $C_1-C_4$ , más preferiblemente alcoholo inferior de  $C_1-C_2$ ;

ejemplo preferido de  $R^9$  puede ser imino protegido  
 10 tal como acilimino [preferiblemente alcanilo (inferior)-sul  
 fonilimino (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente  
 de  $C_1-C_2$ )]];

ejemplo preferido de  $R^2$  puede ser alcoholo infe-  
 rior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ , más preferiblemente de  $C_1$ ), alqueno inferior, ar-al  
 15 quenilo inferior, [más preferiblemente fenil-alqueno infe-  
 rior]], carboxialcoholo inferior, carboxi-alcoholo infe-  
 rior protegido [más preferiblemente alcoxi(inferior)-car-  
 bonilo (preferiblemente alcoholo inferior de  $C_3-C_6$ ) aril  
 20 tio-alcoholo inferior [más preferiblemente feniltio-alcoholo inferior]], ar-alcoholo inferior [más preferiblemente  
 fenil-alcoholo inferior] que puede tener halógeno (pree-  
 riblemente bromo) e hidroxilo, tienil-alcoholo inferior o  
 ariloxi-alcoholo inferior [más preferiblemente fenoxi-alco  
 25 hilo inferior] que puede tener hidroxilo, en el que el alque-  
 nilo y el resto alqueno es de  $C_2-C_6$ , preferiblemente de  
 $C_2-C_4$ , y el resto alcoholo es preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más  
 preferiblemente de  $C_1-C_2$ ;

ejemplo preferido de  $R^3$  puede ser carboxi;

30 ejemplo preferido de  $R^4$  puede ser aciloximetilo [preferi-

1 blemente alcanoiloxi (inferior)-metilo (en el que el resto  
alcanoilo es preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente  
de  $C_1-C_2$ , más preferiblemente  $C_2$ , es decir acetilo) o car-  
bamoiloximetilo que puede tener trihalo-alcanoilo inferior  
5 (en el que el resto trihalo es preferiblemente tricloro y  
el resto alcanoilo es preferiblemente de  $C_2-C_3$ ), hidrox-  
metilo, formilo, tetrazolil-tiomatilo que puede tener alco-  
hilo inferior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemen-  
te de  $C_1-C_2$ ) o di-alcoholo(inferior)-amino-alcoholo infe-  
10 rior (en el que el resto alcoholo es preferiblemente de  
 $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ), triazoliltiomatilo  
que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente de  $C_1-$   
 $C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ) o tiadiazoliltiomatilo  
que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente de  $C_1-$   
15  $C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ); o  $R^3$  y  $R^4$  están unidos  
formando  $-COOCH_2-$

Los diversos procedimientos para preparar los  
compuestos objeto del presente invento se explican con de-  
talle a continuación.

20 Procedimiento 1:

El compuesto objeto del invento (I) o una de sus  
sales puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto  
(II) o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus  
sales con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el  
25 grupo carboxi o una de sus sales, que es un método fundamen-  
tal para preparar el compuesto objeto del invento (I).

El derivado reactivo en el grupo amino adecuado  
del compuesto (II) puede incluir derivado reactivo conven-  
cional empleado en amidación, por ejemplo, un derivado de  
30 sililo formado por la reacción del compuesto (II) con un

1 compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida o similares.

La sal adecuada del compuesto (II) puede incluir una sal de adición de ácido tal como una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, benceno sulfonato, toluensulfonato, etc) o una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc); una sal como una base inorgánica tal como una sal de un metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc), una sal de un metal alcalino-térreo (por ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc), o una sal de amonio; una sal con una base orgánica (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de piridina, etc); y similares.

El derivado reactivo adecuado en el grupo carbonilo del compuesto (III) puede incluir uno convencional empleado en amidación.

Las sales del compuesto (III) pueden ser sales con una base inorgánica tal como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio o potasio), o una sal de un metal alcalino-térreo (por ejemplo sal de calcio o magnesio), una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, una sal con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico) o similares.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente 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 disolvente orgánico que no influya adversamente en la reacción. Entre estos disolventes, pueden emplearse los disolventes hidrófilos en una mez

1 cla con agua.

La presente reacción se lleva a cabo preferible-  
mente en presencia de un agente de condensación tal como el  
llamado reactivo de Vilsmeier, por ejemplo, cloruro de (clo-  
rometileno)-dimetilamonio producido por la reacción de di-  
5 metilformamida con cloruro de tionilo o fosgeno, un com-  
puesto producido por la reacción de dimetilformamida con  
oxicloruro de fósforo, etc, o similares.

La reacción también puede llevarse a cabo en pre-  
10 sencia de una base inorgánica u orgánica tal como un hidró-  
xido de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino,  
un carbonato de metal alcalino, un acetato de metal alca-  
lino, tri-alcohilo(inferior)amina, piridina, N-alcohilo  
(inferior)-morfolina, N,N-dialcohilo(inferior)bencilamina,  
15 N,N-dialcohol(inferior)anilina como se pone de ejemplo a con-  
tinuación, o similares. Cuando la base o el agente de con-  
densación está en estado líquido puede también emplearse  
como disolvente. La temperatura de reacción no es crítica,  
y la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento  
20 o a temperatura ambiente.

En la presente reacción ha de observarse que, en  
el caso de que el compuesto de partida (III) se haga reac-  
cionar con el compuesto (II) o su derivado reactivo en el  
grupo amino o una de sus sales en presencia de por ejemplo  
25 pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, etc, solamen-  
te el isómero anti correspondiente del compuesto objeto  
del invento (I) o una mezcla del isómero anti y el isómero  
sin correspondientes se da siempre como un compuesto obje-  
to del invento incluso si el compuesto (III), es decir el  
30 isómero sin se emplea como compuesto de partida. Natural-

1 mente ha de observarse que la reacción del isómero anti  
 correspondiente al compuesto de partida (III) con el com-  
 puesto (II) no puede producir nunca el compuesto objeto  
 del invento (I) del presente invento, es decir el isómero  
 5 sin. Ha de entenderse que dicha tendencia y singularidad  
 de la reacción como se ha mencionado antes se debe al he-  
 cho de que el isómero sin menos estable tiende a isomeri-  
 zarse parcial o completamente al correspondiente isómero  
anti más estable en el transcurso de la reacción, por ejem-  
 10 plo, en la etapa llamada de activación del compuesto (III)  
 de modo que el compuesto isomerizado, es decir el isómero  
 anti correspondiente al compuesto objeto del invento (I)  
 pueda producirse como un compuesto objeto del invento.

15 Por consiguiente, con el fin de obtener el com-  
 puesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin  
 selectivamente y con alto rendimiento, es necesario em-  
 plear el compuesto de partida (III), es decir el isómero  
sin y seleccionar una condición de reacción adecuada. Es  
 decir, el compuesto objeto del invento (I), es decir el  
 20 isómero sin puede obtenerse selectivamente y con alto ren-  
 dimiento realizando la reacción, por ejemplo, en presencia  
 de un reactivo de Vilsmeier como se ha mencionado antes,  
 etc, y en condiciones aproximadamente neutras.

25 Especialmente, en caso en el que se emplee el  
 compuesto de partida (III) en el que R<sup>1</sup> es un grupo de la  
 fórmula: 
$$\text{H}_2\text{N} - \begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array}$$
 el compuesto objeto del invento (I),  
 es decir el isómero sin puede obtenerse selectivamente y  
 con alto rendimiento realizando la presente reacción del  
 compuesto de partida correspondiente (III), es decir el  
 30

1 isómero sin con el compuesto (II), por ejemplo, en presen-  
cia de un reactivo de Vilsmeier producido por la reacción  
de dimetilformamida con oxiclорuro de fósforo y en condi-  
5 ciones aproximadamente neutras. Y en este caso, ha de obser-  
varse que pueden alcanzarse resultados particularmente bue-  
nos realizando la reacción en presencia de más de dos equi-  
valentes molares de oxiclорuro de fósforo por cada canti-  
dad de dicho compuesto de partida (III), es decir el isóme-  
ro sin y la dimetilformamida como se muestra en los Ejem-  
10 plos de trabajo. Además, en este caso, ha de observarse tam-  
bién que pueden alcanzarse buenos resultados realizando una  
etapa de activación del compuesto de partida (III), es de-  
cir el isómero sin en presencia de un compuesto de sililo  
[por ejemplo bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsilil  
15 acetamida, etc] y similares.

Respecto a la reacción del compuesto (II) con el  
compuesto (III), ha de observarse que;  
cuando el compuesto (II) en el que  $R^4$  es un grupo carbamoil  
oximetilo que tiene un grupo acilo se emplea como compues-  
20 to de partida, puede obtenerse ocasionalmente bien el com-  
puesto objeto del invento (I) en el que  $R^4$  es un grupo car-  
bamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o un grupo carba-  
moiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de reac-  
ción;  
25 cuando el compuesto (II) en el que  $R^4$  es un grupo hidroxi-  
metilo se emplea como compuesto de partida, puede obtener-  
se ocasionalmente el compuesto objeto del invento (I) en  
el que  $R^3$  y  $R^4$  están unidos formando  $-COOCH_2-$ ;  
y además el grupo carboxi protegido o sus sales en el com-  
30 puesto (II) puede convertirse en un grupo carboxi libre;

1 en el transcurso de la reacción o en el tratamiento poste-  
rior. Estos casos se incluyen también dentro del alcance  
del presente invento.

5 Como es evidente de la explicación que se ha es-  
tablecido anteriormente, ha de entenderse que el procedi-  
miento 1 es un método fundamental y el más ventajoso para  
preparar el compuesto objeto del invento (I), es decir el  
isómero sin.

#### Procedimiento 2

10 El compuesto objeto del invento ( $I_a$ ) o una de  
sus sales puede prepararse sometiendo el compuesto (IV) o  
una de sus sales a una reacción de eliminación del grupo  
protector del amino o imino.

15 La sal del compuesto (IV) adecuada puede incluir  
una sal de metal, una sal de amonio, una sal de amina or-  
gánica y similares como se ha mencionado antes.

20 La presente reacción de eliminación se lleva a  
cabo de acuerdo con un método convencional tal como hidró-  
lisis; reducción; un método que hace reaccionar el compues-  
to (IV) en el que el grupo protector es un grupo acilo con  
un agente iminohalogenante y a continuación con un agente  
iminoeterificante y, si es necesario, someter el compuesto  
resultante a hidrólisis; o similar. La hidrólisis puede in-  
cluir un método que emplea un ácido o base o hidrazina y  
25 similares. Estos métodos pueden seleccionarse dependiendo  
de la clase de grupos protectores que han de eliminarse.

30 Entre estos métodos, la hidrólisis que emplea un  
ácido es uno de los métodos común y preferido para eliminar  
los grupos protectores tal como alcoxicarbonilo sustituido  
o no sustituido (por ejemplo t-pentiloxycarbonilo, etc),

1 alcanoilo (por ejemplo, formilo, etc), cicloalcoxicarboni-  
lo, aralcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejem-  
plo benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, etc),  
feniltio sustituido, aralcoilideno sustituido, alcohilideno  
5 sustituido, cicloalcoilideno sustituido o similares. El áci-  
do adecuado puede incluir un ácido orgánico o inorgánico,  
por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido  
bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídri-  
co y similares, y el ácido preferido es un ácido que puede  
10 eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción por una for-  
ma convencional tal como destilación a presión reducida, por  
ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clor-  
hídrico, etc. El ácido adecuado para la reacción puede se-  
leccionarse de acuerdo con la clase de grupo protector que  
15 ha de eliminarse. Cuando la reacción de eliminación se rea-  
liza con el ácido, puede llevarse a cabo en presencia o au-  
sencia de un disolvente. Un disolvente adecuado puede in-  
cluir un disolvente orgánico, agua o un disolvente mixto  
de ellos. Cuando se emplea ácido trifluoroacético, la reac-  
20 ción de eliminación puede llevarse a cabo preferiblemente  
en presencia de anisol.

La hidrólisis que emplea hidrazina se aplica co-  
munmente para eliminar el grupo protector, por ejemplo, suc-  
cinilo o ftaloilo.

25 La hidrólisis con una base se aplica preferible-  
mente para eliminar el grupo acilo, por ejemplo, haloalca-  
noilo (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc). La base adecua-  
da puede incluir, por ejemplo, una base inorgánica tal como  
un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de  
30 sodio, hidróxido de potasio, etc.), un hidróxido de un me-

1 tal alcalino-térreo (por ejemplo hidróxido de magnesio, hi-  
dróxido de calcio, etc), carbonato de metal alcalino (por  
ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc),  
5 carbonato de metal alcalino-térreo (por ejemplo, carbonato  
de magnesio, carbonato de calcio, etc), bicarbonato de me-  
tal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbo-  
nato de potasio, etc), acetato de metal alcalino (por ejem-  
plo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc), fosfato  
10 de metal alcalino-térreo (por ejemplo, fosfato de magnesio,  
fosfato de calcio, etc), hidrógeno-fosfato de metal alca-  
lino (por ejemplo hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fos-  
fato dipotásico, etc), o similares, y una base orgánica  
tal como trialcoholamina (por ejemplo, trimetilamina, trie-  
tilamina, etc), picolina, N-metil-pirrolidina, N-metilmor-  
15 folina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno; 1,4-diazabicy-  
clo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5 o  
similares. La hidrólisis que emplea una base se lleva a ca-  
bo en agua o un disolvente orgánico hidrófilo o una mezcla  
de ellos.

20 Entre los grupos protectores, el grupo acilo pue-  
de eliminarse generalmente por hidrólisis como se ha mencio-  
nado antes o por otra hidrólisis convencional. En el caso  
de que el grupo acilo sea alcóxicarbonilo sustituido con  
halógeno u 8-quinolinoxicarbonilo, se eliminan tratando con  
25 un metal pesado tal como cobre, zinc o similares.

La eliminación reductora se aplica generalmente  
para eliminar el grupo protector, por ejemplo, haloalcoxi-  
carbonilo (por ejemplo, tricloroetoxicarbonilo, etc), aral-  
coxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, ben-  
30 ciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido etc), 2-piri

1 dilmetoxicarbonilo, etc. La reducción adecuada puede incluir, por ejemplo, la reducción con un borohidruro de metal alcalino (por ejemplo, borohidruro de sodio, etc) y si milares.

5 El agente de iminohalogenación adecuado empleado en un método como se ha mencionado antes puede incluir tri cloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno y similares. La temperatura  
10 de reacción no es crítica, y la reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente o con enfriamiento. El agente de iminoeterificación adecuado que reacciona con el producto de reacción así obtenido puede incluir un alcohol, alcóxido de metal y similares. El alcohol adecuado puede  
15 incluir alcanol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, etc) que puede estar sustituido con alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc). El alcóxido de metal adecuado puede incluir alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, alcóxido de sodio, alcóxido de potasio, etc), alcóxido de  
20 metal alcalino-térreo (por ejemplo alcóxido de calcio, alcóxido de bario, etc) y similares. La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo con enfriamiento o a temperatura ambiente.

25 El producto así obtenido, se somete, si es necesario, a hidrólisis. La hidrólisis puede llevarse a cabo fácilmente vertiendo la mezcla de reacción obtenida antes sobre el agua, pero al agua puede añadirse previamente un disolvente hidrófilo (por ejemplo, metanol, etanol, etc),  
30 una base (por ejemplo, bicarbonato de metal alcalino, tri

1 alcoholamina, etc) o un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico diluido, ácido acético, etc).

5 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del grupo protector del grupo amino y el método de eliminación que se ha mencionado antes, y la reacción presente se lleva a cabo preferiblemente en unas condiciones suaves tal como con enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

10 El presente invento incluye, dentro de su alcance, los casos en que el grupo protegido se transforma en el grupo carboxi libre; que cuando se emplea como compuesto de partida el compuesto (IV) en el que  $R^4$  es un grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo, puede obtenerse ocasionalmente bien el compuesto objeto del invento ( $I_a$ ) en el que  $R^4$  es un grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o un grupo carbamoiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de reacción; y que cuando el compuesto (IV) en el que  $R^4$  es un grupo aciloximetilo se emplea como compuesto de partida, puede obtenerse ocasionalmente el compuesto objeto del invento ( $I_a$ ) en el que  $R^3$  y  $R^4$  están unidos formando  $-COOCH_2-$  de acuerdo con las condiciones de reacción en el transcurso de la reacción o en un tratamiento posterior.

25 Procedimiento 3

El compuesto objeto del invento ( $I_b$ ) o una de sus sales pueden prepararse por acilación del grupo hidroxilo del compuesto (V) o una de sus sales.

30 La sal del compuesto (V) adecuada puede referirse también a una de las puestas de ejemplo para el compues

1 to (IV).

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido sulfónico correspondiente y el tio-ácido que tiene el grupo acilo antes citado como sus restos acilo, y los derivados reactivos de los ácidos antes mencionados. El derivado reactivo adecuado de los ácidos antes mencionados pueden incluir un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. Ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (por ejemplo, ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulforoso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcohilcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo, ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, o ácido tricloroacético, etc), o ácido carboxílico aromático (por ejemplo, ácido benzoico, etc); un anhídrido de ácido simétrico; una amida activada con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado [por ejemplo, éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetilimino-  
25 metílico ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup> = CH-), éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro-  
fenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesil-  
fenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster  
30 carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster

1 piperídilico, tioéster 8-quinoleínico 7, o un éster con  
N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N- hi  
droxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida o 1-hidroxi-6-cloro-  
5 -1H-benzotriazol y similares. Estos derivados reactivos  
pueden seleccionarse opcionalmente entre ellos de acuerdo  
con la clase de agente de acilación que ha de emplearse.

El agente de acilación puede incluir además iso-  
cianato o isotiocianato alifático, aromático o heterocíclico  
10 (por ejemplo, isocianato de metilo, isocianato de fenilo,  
isocianato de tricloroacetilo, isotiocianato de metilo,  
etc) y haloformiato (por ejemplo, cloroformiato de etilo,  
cloroformiato de bencilo, etc). En este caso, por ejemplo  
cuando se emplea isocianato de tricloroacetilo como agente  
de acilación, el grupo tricloroacetilcarbamoilo se intro-  
15 duce como un grupo acilo y dicho grupo puede convertirse  
en un grupo carbamoilo tratándolo con una base, y cuando  
se emplea cloroformiato de etilo como agente de acilación,  
se introduce un grupo etoxicarbonilo como grupo acilo.

La presente reacción se lleva a cabo de acuerdo  
20 con condiciones de reacción similares a las de la reacción  
antes citada del compuesto (II) con el compuesto (III), y  
se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.  
En la reacción del compuesto (V) con un agente de acila-  
ción, el grupo carboxi protegido o las sales del compuesto  
25 (V) pueden convertirse en un grupo carboxi libre en el  
transcurso de la reacción o en un tratamiento posterior;  
y cuando el compuesto (V) en el que  $R^4$  es un grupo carba-  
moiloximetilo que tiene un grupo acilo se emplea como com-  
puesto de partida, puede obtenerse ocasionalmente bien el  
30 compuesto objeto del invento ( $I_p$ ) en el que  $R^4$  es un grupo

1 carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o bien un grupo  
carbamoiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de  
reacción en el transcurso de la reacción o en un tratamien-  
to posterior. Estos casos se incluyen también dentro del al-  
5 cance del presente invento.

#### Procedimiento 4

El compuesto objeto del invento ( $I_0$ ) o una de sus  
sales pueden prepararse sometiendo el compuesto ( $V_a$ ) o una  
de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protec-  
10 tor del carboxi.

La sal adecuada del compuesto ( $V_a$ ) puede referir-  
se a las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

La presente reacción de eliminación se lleva a ca-  
bo de acuerdo con un método convencional tal como hidrólisis  
15 o similares. La hidrólisis puede incluir un método que em-  
plea un ácido o base y similares. Estos métodos pueden se-  
leccionarse dependiendo de la clase de grupos protectores  
que han de eliminarse.

La hidrólisis que emplea un ácido es uno de los  
20 métodos más comunes y preferidos para eliminar los grupos  
protectores tales como fenil-alcoholo inferior, fenil-al-  
coholo inferior sustituido, alcoholo inferior, alcoholo in-  
ferior sustituido o similares. El ácido adecuado puede in-  
cluir ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido fórmico,  
25 ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido  
p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y similares. La pre-  
sente reacción puede llevarse a cabo en presencia de anisol.  
El ácido adecuado para la reacción puede seleccionarse de  
acuerdo con el grupo protector que ha de eliminarse y otros  
30 factores.

1 La hidrólisis que emplea un ácido puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, tal como un disolvente orgánico, agua o una mezcla de dichos disolventes.

5 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del grupo protector y el método de eliminación, y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en unas condiciones suaves tales como con enfriamiento, a temperatura ambiente o ligero calentamiento.

10 El presente invento incluye, dentro de su alcance, los casos en que el grupo carboxi protegido para R<sup>3</sup> se transforme en el grupo carboxi libre; que el grupo amino protegido se transforma en el grupo amino libre, que el grupo imino protegido se transforma en el grupo imino libre; que el grupo aciloxi se transforma en el grupo hidroxil; y/o que el grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo se transforma en el grupo carbamoiloximetilo libre; durante la reacción o en un tratamiento posterior en la reacción presente.

20 Procedimiento 5

El compuesto objeto del presente invento (I<sub>d</sub>) o una de sus sales puede prepararse sometiendo el compuesto (V<sub>b</sub>) o una de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protector del amino.

25 La sal adecuada del compuesto (V<sub>b</sub>) puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

30 La presente reacción de eliminación puede incluir un método de eliminación que emplea una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc),

1 un bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato  
de sodio, bicarbonato de potasio, etc), o carbonato de me-  
tal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato  
de potasio, etc), una base orgánica tal como un alcóxido  
5 de metal alcalino (por ejemplo metóxido de sodio, etóxido  
de sodio, etc), una trialcoholamina (por ejemplo, trimetil-  
amina, trietilamina, etc), trietanolamina, N,N-dimetilanili-  
na, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina o piridina; y  
una reacción de eliminación que emplea alúmina básica, re-  
10 sina de intercambio iónico básica, ácido (por ejemplo, áci-  
do trifluoroacético, anisol, etc). La presente reacción de  
eliminación se lleva a cabo generalmente en agua, un disol-  
vente hidrófilo o una mezcla de ellos. La temperatura de  
reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo prefe-  
15 riblemente a temperatura ambiente o con enfriamiento.

El presente invento, incluye, dentro de su alcan-  
ce, los casos en que el grupo carboxi protegido o sus sa-  
les en el compuesto ( $V_b$ ) pueden convertirse en un grupo car-  
boxi libre, y que el grupo amino y/o imino protegidos pue-  
den convertirse en el grupo amino y/o imino libres, respec-  
20 tivamente en el transcurso de la reacción o en un tratamien-  
to posterior.

#### Procedimiento 6:

El compuesto objeto del invento ( $I_e$ ) o una de sus  
25 sales puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto  
( $V_c$ ) o una de sus sales con el compuesto ( $V_d$ ) o su derivado  
reactivo en el grupo mercapto.

La sal adecuada del compuesto ( $V_c$ ) puede referir-  
se a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

30 El derivado reactivo adecuado en el grupo mercap-

1 to del compuesto ( $V_d$ ) puede incluir una sal metálica tal  
como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio,  
sal de potasio, etc) o similares.

5 La presente reacción puede llevarse a cabo en  
un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitroben-  
ceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilfor-  
mamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, dimetil-  
sulfóxido, o cualquier otro disolvente que no afecte adver-  
10 samente a la reacción, preferiblemente los que tienen fuer-  
tes polaridades. Entre los disolventes, pueden emplearse  
los disolventes hidrófilos en mezcla con agua, La reacción  
se lleva a cabo preferiblemente en condiciones débilmente  
básicas o casi neutras. Cuando el compuesto ( $V_c$ ) y/o el  
compuesto de tiol ( $V_d$ ) se emplea en una forma libre, la  
15 reacción se realiza preferiblemente en presencia de una ba-  
se, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de  
metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato  
de metal alcalino, una base orgánica tal como trialcohol-  
amina, piridina y similares. La temperatura de reacción  
20 no es crítica, y la reacción se lleva a cabo generalmente  
a la temperatura ambiente o con calentamiento. El producto  
de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción por mé-  
todos convencionales.

25 La reacción del compuesto ( $V_c$ ) con el compuesto  
( $V_d$ ) incluye, dentro de su alcance los casos en que el  
grupo carboxi protegido o sus sales en el compuesto ( $V_c$ )  
puede convertirse en un grupo carboxi libre; que el grupo  
amino y/o imino protegidos puedan convertirse en un grupo  
amino y/o imino libres; y que el grupo aciloxi pueda con-  
30 vertirse en el grupo hidroxil, respectivamente, en el trans-

1 curso de la reacción o en un tratamiento posterior.

Procedimiento 7:

5 El compuesto objeto del invento ( $I_f$ ) o una de sus sales pueden prepararse tratando el compuesto ( $V_e$ ) o una de sus sales con un ácido.

La sal adecuada del compuesto ( $V_e$ ) puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

10 El ácido adecuado que ha de emplearse en la presente reacción puede incluir un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, etc.).

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, acetona, ácido acético o cualquier otro disolvente que no influya adversamente en la reacción. Entre estos disolventes pueden emplearse los disolventes hidrófilos en mezcla con agua.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento o calentamiento.

Procedimiento 8:

El compuesto objeto del invento ( $I_g$ ) o una de sus sales pueden prepararse oxidando el compuesto ( $V_e$ ) o una de sus sales.

25 El agente oxidante adecuado empleado en la presente reacción puede incluir un reactivo de Jones que es empleado por una combinación de ácido sulfúrico y trióxido de cromo, dióxido de manganeso, un reactivo que es empleado por una combinación de dimetilsulfóxido y N,N-diciclohexilcarbodiimida, etc, y similares.

30

1 La presente reacción se lleva a cabo generalmen-  
te en un disolvente tal como agua, acetona, dimetilformami-  
da y cualquier otro disolvente que no afecte adversamente  
a la reacción. Estos disolventes pueden emplearse en forma  
5 de una mezcla.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento o  
alrededor de la temperatura ambiente. Los procedimientos  
para preparar el compuesto de partida (III) es decir, su  
10 isómero sin y su isómero anti empleados como referencia se  
explican con detalle como sigue.

(A) Procedimiento de (VI)+(VII)→(VIII) / Esquema (1)

(i) 7

15 El compuesto (VIII) puede prepararse haciendo  
reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII).

La presente reacción se lleva a cabo generalmen-  
te en un disolvente tal como agua, etanol, acetona, éter,  
dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influya  
adversamente sobre la presente reacción. La reacción se lle-  
20 va a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como  
la base inorgánica o una base orgánica como se ha menciona-  
do antes. La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo desde con enfriamiento hasta con  
calentamiento en el punto de ebullición del disolvente.

25 (B) Procedimientos de (IX) - (X) / Esquema (1) (ii) 7  
y (XXXII)→(XXXIII) / Esquema (6) (ii) 7

Los compuestos (X) y (XXXIII) pueden prepararse  
oxidando los compuestos (IX) y (XXXII), respectivamente.

30 La presente reacción de oxidación se realiza por  
un método convencional que se aplica para la transformación

1 del llamado grupo metileno activado en grupo carbonilo. Es  
decir, la presente oxidación se realiza por un método con-  
vencional tal como oxidación empleando un agente de oxida-  
ción convencional tal como dióxido de selenio, permanganato  
5 de potasio o similares. La presente oxidación se lleva a ca-  
bo generalmente en un disolvente que no influya adversamen-  
te sobre la reacción, por ejemplo, agua, dioxano, piridina,  
tetrahidrofurano y similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
10 reacción se lleva a cabo preferiblemente desde con calenta-  
miento suave hasta calentamiento.

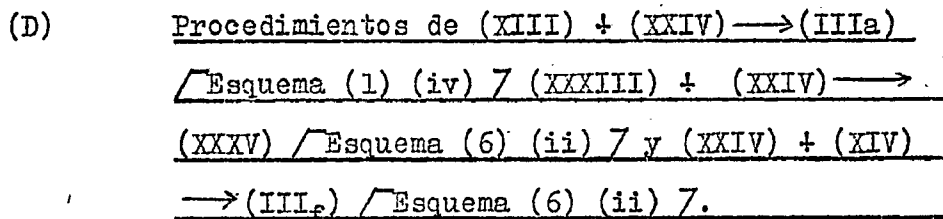
(C) Procedimiento de (XI)  $\longrightarrow$  (XII) / Esquema (1)  
(iii) 7

El compuesto (XII) puede prepararse sometiendo el  
15 compuesto (XI) a una reacción de eliminación del grupo de  
ar-alcoholo inferior.

El presente método de eliminación puede incluir  
todos los métodos convencionales empleados en la reacción  
de eliminación del grupo ar-alcoholo inferior, por ejemplo,  
20 hidrólisis, reducción, etc.

La hidrólisis que emplea ácido es uno de los mé-  
todos más preferidos y el ácido que ha de emplearse puede  
incluir un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídri-  
co, ácido bromhídrico, etc), un ácido orgánico (por ejemplo,  
25 ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc)  
y una de sus mezclas. La presente reacción puede llevarse  
a cabo en un disolvente tal como agua, un disolvente orgá-  
nico o una de sus mezclas o sin disolvente. La temperatura  
de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo pre-  
30 feriblemente desde calentamiento suave hasta calentamiento

1 fuerte.



5 Los compuestos (III<sub>a</sub>), (XXXV) y (III<sub>f</sub>) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XIII), (XXXIII) y (XXXIV) con el compuesto (XIV) o una de sus sales, respectivamente.

10 La sal del compuesto (XIV) adecuada puede incluir una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc), una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, acetato, p-toluensulfonato, etc) y similares.

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc), una mezcla de ellos o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la presente reacción.

20 La reacción presente, en el caso en que el compuesto (XIV) se emplee en su forma de sal, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc), metal alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc), el hidróxido o carbonato o bicarbonato o similares, y una base orgánica tal como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc), trialcohilamina (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc), N,N-dialcohilamina (por ejemplo, N,N-dimetilanilina, etc), N,N-dialcohilbencilami

25

30

1 na (por ejemplo, N,N-dimetilbencilamina, etc), piridina o similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento hasta calentamiento.

En la presente reacción, la mezcla de los isómeros sin y anti del compuesto (III<sub>a</sub>), (XXXV) o (III<sub>f</sub>) puede obtenerse de acuerdo con las condiciones de reacción etc, y en tal caso ambos isómeros pueden desdoblarse por formas convencionales a partir de la mezcla. Por ejemplo, la mezcla se esterifica primero y los ésteres resultantes se desdoblan, por ejemplo, por cromatografía en cada isómero. Cada isómero desdoblado de los ésteres se hidroliza por un método convencional dando el correspondiente ácido sin-carboxílico o anti-carboxílico.

Con el fin de obtener el isómero sin del compuesto (III<sub>a</sub>), (XXXV) o (III<sub>f</sub>) selectivamente y con elevado rendimiento la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones casi neutras.

20 (E) Procedimientos de (XV) → (XVI) / Esquema (2)  
(i) 7 y (XXIV) → (XXXVI) / Esquema (6) (ii) 7.

Los compuestos (XVI) y (XXXVI) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XV) y (XXXIV) con hidroxilamina o una de sus sales, respectivamente.

25 La sal adecuada de la hidroxilamina puede referirse a las puestas como ejemplo para el compuesto (XIV).

Las condiciones de reacción de la presente reacción pueden referirse también a una de las puestas como ejemplo para los procedimientos de (XIII) + (XIV) → (III<sub>e</sub>),  
30 (XXXIII) + (XIV) → (XXXV) y (XXXIV) + (XIV) → (III<sub>f</sub>),

1 como se ha mencionado anteriormente en (D).

(F) Procedimientos de (XVII)  $\longrightarrow$  (XVIII) / Esquema  
(2) (ii) 7, (XXXIV)  $\longrightarrow$  (XXV) / Esquema (4)  
(ii) 7 (XXVI)  $\longrightarrow$  (XXVII) / Esquema (5) 7 y  
5 (XXXVII)  $\longrightarrow$  (XXXVIII) / Esquema (6) (iii) 7.

Los compuestos (XVIII), (XXV), (XXVII) y  
(XXXVIII) pueden prepararse alcoholando los compuestos  
(XVII), (XXIV), (XXVI) y (XXXVII), respectivamente.

10 El agente de alcoholación que ha de emplearse en  
la presente reacción de alcoholación puede incluir sulfato  
de di-alcoholo inferior (por ejemplo, sulfato de dimetilo,  
sulfato de dietilo, etc), diazo-alcano inferior (por ejem-  
plo, diazometano, diazoetano, etc), haluro de alcoholo in-  
ferior (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo,  
15 etc), sulfonato de alcoholo inferior (por ejemplo, p-toluen  
sulfonato de metilo, etc) y similares.

La relación que emplea sulfato de di-alcoholo in-  
ferior, haluro de alcoholo inferior o sulfonato de alcoholo  
inferior se lleva a cabo generalmente en un disolvente  
20 tal como agua, acetona, etanol, éter, dimetilformamida o  
cualquier otro disolvente que no influya adversamente so-  
bre la reacción.

La presente reacción se lleva a cabo preferible-  
mente en presencia de una base tal como una base inorgáni-  
ca o una base orgánica como se ha mencionado antes.  
25

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento  
hasta calentamiento alrededor del punto de ebullición del  
disolvente.

30 La reacción que emplea diazoalcano se lleva a ca-

1 bo generalmente en un disolvente tal como éter, tetrahidro  
furano o similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento o  
5 a temperatura ambiente.

(G) Procedimientos de (XVIII)  $\longrightarrow$  (III<sub>b</sub>) / Esquema (2)  
(ii) / y (XXXVIII)  $\longrightarrow$  (III<sub>g</sub>) / Esquema (6) (iii) /.

Los compuestos (III<sub>b</sub>) y (III<sub>g</sub>) pueden prepararse  
sometiendo los compuestos (XVIII) y (XXXVIII) a hidrólisis,  
10 respectivamente.

La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en  
presencia de una base o un ácido. La base adecuada puede in-  
cluir una base inorgánica y una base orgánica tal como un  
metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc), un metal  
15 alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc), hidró-  
xido o carbonato o bicarbonato, trialcoholamina (por ejem-  
plo, trimetilamina, trietilamina, etc), picolina, 1,5-diaza-  
biciclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]octano,  
1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5, o similares.

20 El ácido adecuado puede incluir un ácido orgánico  
(por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propióni-  
co, ácido trifluoroacético, etc) y un ácido inorgánico (por  
ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfú-  
rico, etc).

25 La reacción se lleva a cabo generalmente en un  
disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo metanol,  
etanol, etc), una mezcla de ellos o cualquier otro disolven-  
te que no influya adversamente sobre la reacción. Una base  
o ácido líquidos puede emplearse también como disolvente.

30 La temperatura de reacción no es crítica y la

1 reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento a calentamiento suave.

(H) Procedimiento de (XIX)  $\longrightarrow$  (III<sub>C</sub>) / Esquema (3) 7.

5 El compuesto (III<sub>C</sub>) puede prepararse sometiendo el compuesto (XIX) a acilación.

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente y las condiciones de reacción de la reacción presente puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el procedimiento 3.

10 (I) Procedimiento de (XX)  $\longrightarrow$  (XXI) / Esquema (4)

(i) 7.

El compuesto (XXI) puede prepararse sometiendo el compuesto (XX) a nitrosación.

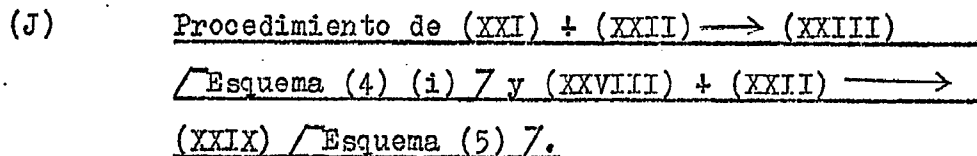
15 El agente de nitrosación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un agente convencional que proporcione un compuesto C-nitroso haciéndolo reaccionar con el grupo metileno activado, tal como ácido nitroso, nitruro de metal alcalino (por ejemplo nitrito de sodio, etc), nitrito de alcohol inferior (por ejemplo nitrito de isopentilo, nitrito de t-butilo, etc) o similares.

20 En el caso en que se empleen las sales del ácido nitroso como agente de nitrosación, la presente reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un ácido tal como un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ejemplo, 25 ácido clorhídrico, ácido acético, etc). En el caso de que se emplee el éster del ácido nitroso, la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino o similares.

30 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, ácido acético, benceno, al-

1 alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, etc) u otro cualquier  
disolvente que no influya adversamente sobre la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento o a  
5 temperatura ambiente.



Los compuestos (XXIII) y (XXIX) pueden preparar-  
se haciendo reaccionar los compuestos (XXI) y (XXVIII) con  
10 el compuesto (XXII), respectivamente.

La presente reacción se lleva a cabo generalmente  
en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, me-  
tanol, etanol, etc), benceno, dimetilacetamida, dimetilfor-  
15 mamida, tetrahidrofurano, una de sus mezclas o cualquier  
otro disolvente que no influya adversamente sobre la reac-  
ción.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo desde la temperatura ambiente has-  
20 ta calentamiento fuerte alrededor del punto de ebullición  
del disolvente.

Con el fin de obtener el isómero sin del compues-  
to (XXIII) o (XXIX) selectivamente y con alto rendimiento,  
es necesario emplear el isómero sin del compuesto de parti-  
25 da (XXI) o (XXVIII) y la presente reacción se lleva a cabo  
preferiblemente en condición casi neutra en presencia de  
una base como se ha mencionado antes. El ejemplo preferido  
de base puede ser una base débil tal como acetato de metal  
alcalino, (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de pota-  
30 sio, etc), bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bi-

1 carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc), carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc) o similares.

5 (K) Procedimientos de (XXIII)  $\longrightarrow$  (XXIII<sub>a</sub>) / Esquema (4) (i) 7, (XXV)  $\longrightarrow$  (III<sub>d</sub>) / Esquema (4) (ii) 7, (XXIX)  $\longrightarrow$  (III<sub>e</sub>) / Esquema (5) 7, (XXXIII)  $\longrightarrow$  (XXXIV) / Esquema (6) (ii) 7 y (XXXV)  $\longrightarrow$  (III<sub>f</sub>) / Esquema (6) (ii) 7.

10 Los compuestos (XXIII<sub>a</sub>), (III<sub>d</sub>), (III<sub>e</sub>), (XXXIV) y (III<sub>f</sub>) pueden prepararse sometiendo los compuestos (XXIII), (XXV), (XXIX), (XXXIII) y (XXXV) a una reacción de eliminación del grupo protector del grupo carboxi, respectivamente.

15 En la presente reacción de eliminación, pueden aplicarse métodos convencionales empleados en la reacción de eliminación del carboxi protegido, por ejemplo hidrólisis, etc. Cuando el grupo protector es un éster, puede eliminarse por hidrólisis.

20 La presente hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo con formas similares a las de los procedimientos (XVIII)  $\longrightarrow$  (III<sub>b</sub>) y (XXXVIII) - (III<sub>g</sub>) como se ha mencionado antes en (G).

(L) Procedimiento de (XXVII)  $\longrightarrow$  (XXVIII) / Esquema (5) 7.

25 El compuesto (XXVIII) puede prepararse por halogenación del compuesto (XXVII).

30 El agente de halogenación que ha de emplearse en la reacción presente puede incluir un agente de halogenación convencional empleado en halogenación del llamado grupo metileno activado tal como halógeno (por ejemplo, bromo,

1 cloro, etc), haluro de sulfurilo (por ejemplo, cloruro de  
sulfurilo, etc), hipohalito (por ejemplo, ácido hipocloro-  
so, ácido hipobromoso, hipoclorito de sodio, etc), N-imida-  
5 -halogenada (por ejemplo N-bromosuccinimida, N-bromooftali-  
mida, N-clorosuccinimida, etc) y similares.

La presente reacción se lleva a cabo generalmente  
en un disolvente tal como un ácido orgánico (por ejemplo,  
ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc), te-  
tracloruro de carbono o cualquier otro disolvente que no  
10 influya adversamente sobre la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento, a  
temperatura ambiente, con calentamiento suave o calenta-  
miento fuerte.

15 (M) Procedimientos de (XXX)  $\rightarrow$  (XXXI) / Esquema (6)  
(i) 7 y (XXXIX)  $\rightarrow$  (III<sub>n</sub>) / Esquema (7) 7.

El compuesto (XXXI) puede prepararse haciendo  
reaccionar el compuesto (30) o su derivado reactivo en el  
grupo amino o una de sus sales con un agente protector de  
20 amino y el compuesto (III<sub>n</sub>) puede prepararse haciendo reac-  
cionar el compuesto (XXXIX) o su derivado reactivo en el  
grupo amino o una de sus sales con un agente protector de  
amino.

El derivado reactivo adecuado en el grupo amino  
25 del compuesto (XXX) o (XXXI) y la sal adecuada del compues-  
to (XXX) o (XXXIX) puede incluir los mismos que se han ilus-  
trado en las explicaciones del derivado reactivo en el gru-  
po amino del compuesto (II) y la sal del compuesto (II),  
respectivamente.

30 El agente protector de amino adecuado puede in-

1 cluir agente de acilación que puede incluir un ácido carbo-  
xilico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido  
sulfónico, éster del ácido halofórmico, éster del ácido  
5 isociánico correspondientes y ácido carbámico y su tioáci-  
do correspondiente, y el derivado reactivo de los ácidos  
anteriores.

El derivado reactivo adecuado de los ácidos an-  
teriores puede incluir los mismos que se ilustran en la  
explicación del procedimiento 3. El ejemplo del grupo pro-  
10 tector (por ejemplo grupo acilo) que ha de introducirse  
en el grupo amino en el compuesto (XXX) o (XXXIX) por el  
agente protector de amino anterior (por ejemplo, agente  
de acilación) puede ser el mismo grupo protector (por ejem-  
plo, el grupo acilo) que se ha ilustrado en la explicación  
15 del resto del grupo protector (por ejemplo, resto acilo)  
en el término "acilamino".

La reacción de protección del grupo amino presen-  
te se lleva a cabo de forma similar a como se ha ilustrado  
en la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III)  
20 (Procedimiento 1).

(N) Procedimiento de (XXIII<sub>b</sub>) → (XXXIII) / Esquema  
(6) (ii) 7.

El compuesto (XXXIII) puede prepararse sometiendo  
el compuesto (XXIII<sub>b</sub>) a hidrólisis.

25 La hidrólisis presente se lleva a cabo en presen-  
cia de bisulfito de metal alcalino (por ejemplo bisulfito  
de sodio, etc), tricloruro de titanio, ácido inorgánico u  
orgánico tal como ácido hidrácido (por ejemplo, ácido clor-  
hídrico, ácido bromhídrico, etc), ácido fórmico, ácido ni-  
30 troso y similares. El ácido hidrácido se emplea preferible-

1 mente en combinación con aldehído (por ejemplo, formaldehído, etc).

La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso, etanol acuoso, etc), agua-ácido acético o cualquier otro disolvente que no influya adversamente a la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente a la temperatura ambiente, con calentamiento suave o con calentamiento fuerte.

En la presente reacción, el grupo carboxi protegido puede transformarse ocasionalmente en el grupo carboxi libre. Este caso está también incluido en el alcance del presente invento.

En las reacciones antes mencionadas y/o el tratamiento posterior de la reacción del presente invento, los isómeros tautómeros antes mencionados pueden transformarse ocasionalmente en otros isómeros tautómeros en cuyo caso se incluyen también dentro del alcance del presente invento.

En caso que el compuesto objeto del invento (I) se obtenga en forma del ácido libre en la posición 4 y/o en caso que el compuesto objeto del invento (I) tenga un grupo amino libre, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable como se ha mencionado antes por un método convencional.

El compuesto objeto del invento (I) y su sal farmacéuticamente aceptable del presente invento son compuestos nuevos que presentan una actividad antibacteriana elevada, inhibiendo el desarrollo de una amplia variedad de microorganismos patógenos incluyendo las bacterias gram-positivas

1 y gram-negativas y son útiles como agentes antibacterianos. Particularmente, ha de observarse que el compuesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin tiene actividades antibacterianas mucho mayores que el correspondiente isóme-  
5 ro anti del compuesto (I), y por consiguiente el compuesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin se caracteriza por ser mucho más superior que el correspondiente isómero anti en valor terapéutico.

Ahora, con el fin de mostrar la utilidad del com-  
10 puesto objeto del invento (I), con vistas algunos compuestos representativos de este invento, se muestran los datos de ensayos en la actividad antibacteriana in vitro, los datos de ensayos in vivo, es decir, el efecto protector, frente a las infecciones experimentales y la toxicidad aguda  
15 a continuación. Adicionalmente, también se muestran los datos de ensayos comparativos en actividades antibacterianas in vitro con relación al isómero anti correspondiente al compuesto objeto del invento (I), por motivos de referencia, a continuación.

20 Compuestos de ensayo

(1) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido $\int$ -  
-3-carbamiloiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

(2) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido $\int$ -  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-  
25 co (isómero sin).

(3) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido $\int$ -  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero anti).

(4) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido $\int$ -  
30 -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

- 1 (isómero sin).  
(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 (6) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
(7) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-
- 10 -carboxílico (isómero anti).  
(8) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).  
(9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero anti).
- 15 (10) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
(11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-
- 20 -4-carboxílico (isómero anti).  
(12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).  
(13) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
- 25 sin).  
(14) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
(15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 30

1 (16) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 (17) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

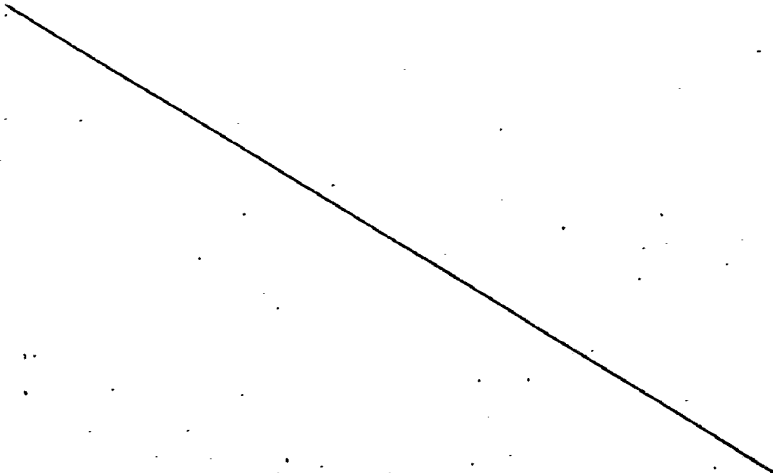
(18) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il} acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 1. Actividad antibacteriana in vitro:

Método de ensayo

Se determinó la actividad antibacteriana in vitro por el método de dilución doble en placa de agar como se describe a continuación.

15 Un ciclo completo de un cultivo de una noche completa de cada cepa de ensayo en un caldo de Tripticasa-soja ( $10^8$  células viables por ml) se pasó sobre agar en infusión de corazón (HI-agar) que contenía concentraciones graduadas de los antibióticos, y la concentración inhibidora mínima (CIM) se expresó en términos de  $\mu$ /ml después  
20 de incubación a 37°C durante 20 horas.



Resultados de ensayo

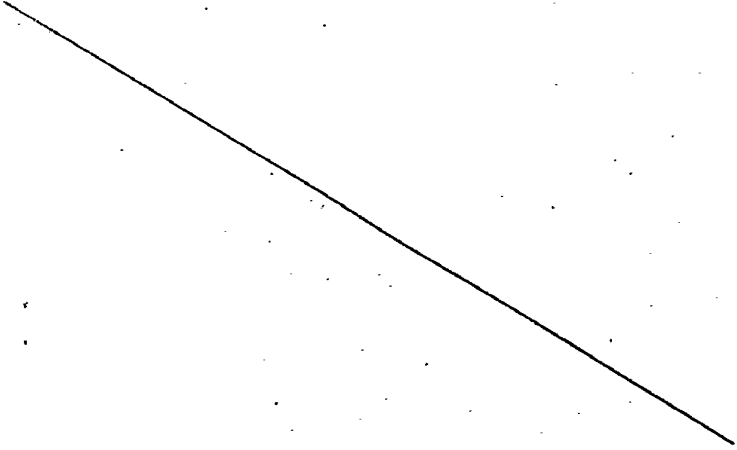
Bacterias en ensayo	C I M ( $\mu$ g/ml)																	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)
Escherichia coli NHEJ JC-2	1,56	1,56	50	3,13	12,5	0,20	12,5	0,10	3,13	0,78	12,5	1,56	1,56	0,10	0,78	0,39	0,20	3,13
Clebsiella pneumoniae 417	0,39	0,39	6,25	0,78	0,78	0,10	6,25	0,10	1,56	1,56	3,13	1,56	0,05	0,20	0,05	0,10	0,20	0,05
Proteus mirabilis 525	0,78	0,78	25	0,78	1,56	0,10	3,13	0,05	0,78	0,39	3,13	0,78	0,025	0,10	0,10	0,39	0,39	0,025

1                    Como se ve claramente de los resultados de ensa-  
yo anteriores, los compuestos objeto del presente invento  
(I), es decir los isómeros sin tienen mucha mayor activi-  
dad antibacteriana cuando se comparan con sus isómeros anti  
5 correspondientes.

2.                    Efecto protector frente a las infecciones experi-  
mentales en ratones:

Método de ensayo

10                    Ratones de la raza ICR machos de cuatro semanas,  
que pesaban cada uno 20-23 g se emplearon en grupos de ocho  
ratones. Las bacterias de ensayo se cultivaron toda la no-  
che a 37°C en HI-agar y luego se pusieron en suspensión  
en solución al 2,5-5% de mucina para obtener la suspensión  
15 correspondiente para cada célula enfrentada. Los ratones  
se inocularon intraperitonealmente con 0,5 ml de la suspen-  
sión. Una solución que contenía cada uno de los compuestos  
de ensayo se proporcionó subcutáneamente a los ratones en  
diversas dosis una hora después del enfrentamiento. Los va-  
lores de la DE<sub>50</sub> se calcularon a partir del número de rato-  
20 nes supervivientes para cada dosificación después de una  
semana de observación.



Resultados de ensayo

Efecto protector frente a infecciones experimentales en ratones

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( $\mu$ g/ml)		DE <sub>50</sub> (S. C.) (mg / ratón)				
		Células viables/ml	CIM de raza usada ( $\mu$ g/ml)	(8)	(14)	(5)	(4)	
Escherichia coli 29	6x10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	0,2	≤0,03	0,78	0,78	12,5	
		10 <sup>6</sup>	≤0,03	≤0,03	0,39	0,78	3,13	0,111 1.402

\* CET: ácido 7-(2-tienil)acetamidocefalosporínico

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( $\mu$ g/ml)		DE <sub>50</sub> (S. C.) (mg/ratón)			
		Células viables/ml	CIM de raza usada ( $\mu$ g/ml)	(13)	(12)	Cefuroxima	(12)
Serratia marcescens 4	1,0x10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	25	200	400		
		10 <sup>6</sup>	≤0,025	6,25	50	<0,156	0,018 4.329

\* Cefuroxima: ácido 7-[2-metoximinino-2-(2-furil)acetamido]-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( µg/ml)		DE <sub>50</sub> (S. C.) (mg/ratón)		
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo	
			(6)	Cefuroxima	(6)	Cefuroxima
Escherichia coli 100	3,5x10 <sup>4</sup>	10 <sup>8</sup>	1,56	12,5	0,023	1.158
		10 <sup>6</sup>	0,2	12,5		

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( µg/ml)			DE <sub>50</sub> (S. C.) (mg/ratón)			
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo			
			(2)	(1)	CEZ Na <sup>®</sup>	(2)	(1)	CEZ Na
Escherichia coli 29	5,5 x 10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	0,78	0,39	3,13	0,386	0,079	0,182
		10 <sup>6</sup>	≤0,1	0,2	0,78			

® CEZ Na: 7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxilato de sodio.

1 3. Toxicidad aguda en ratones:

Se emplearon en grupos de 10 ratones las mismas razas de ratones que las de los ensayos de protección antes citados contra las infecciones experimentales. El compuesto del ensayo (8) (2 g) se administró intravenosamente a dichos ratones. Todos los ratones sobrevivieron sin mostrar ningún desorden después de una semana de observación.

Para administración terapéutica, el compuesto objeto del presente invento (I) se emplea en forma de preparación farmacéutica convencional que contiene dicho compuesto, como un ingrediente activo, mezclado con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como un sólido orgánico o inorgánico o un excipiente líquido que es adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, tales como cápsula, tableta, gragea, unguento o supositorio, o en forma líquida tal como solución, suspensión o emulsión. Si es necesario, puede incluirse en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, tampones y otros aditivos comúnmente empleados.

Aunque la dosificación de los compuestos puede variar y depende también de la edad, condiciones del paciente, clase de enfermedad, clase del compuesto (I) que ha de aplicarse, etc, se ha demostrado que una dosis única media de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, y 500 mg del compuesto objeto del presente invento (I) era eficaz en el tratamiento de enfermedades infectadas por bacterias patógenas.

En general, puede administrarse a un paciente cantidades entre 1 mg y aproximadamente 1000 mg o incluso más.

1 Los ejemplos siguientes se dan con el fin de  
ilustrar el presente invento:

Ejemplo 1

5 Una mezcla de dimetilformamida (2,81 g) y oxiclo-  
ruro de fósforo (5,36 g) se calentó a 40°C durante 1 hora.  
Después de enfriamiento, se añadió cloruro de metileno  
(60 ml) y se separó por destilación. Al residuo se añadió  
acetato de etilo anhidro (50 ml). A continuación, se añadió  
10 ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin)  
(6,83 g) a 5°C con agitación y enfriando con hielo, la mez-  
cla resultante se agitó luego durante 50 minutos a la misma  
temperatura. Por otro lado, se disolvieron ácido 7-amino-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefaem-4-carboxílico  
(11,5 g) y bis-(trimetilsilil)acetamida (28,4 g) en acetato  
15 de etilo anhidro (150 ml) y se agitó con enfriamiento, en  
cuyo momento se añadió a la solución antes obtenida a -40°C.  
Después de agitar durante dos horas de -30 a -20°C, se añ-  
dió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100  
ml) a -20°C a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó  
20 durante 5 minutos. Los precipitados se separaron por filtra-  
ción y se separó la capa de acetato de etilo del filtrado.  
La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo  
(50 ml). La capa de acetato de etilo se separó del filtrado  
y los extractos se reunieron. La solución de acetato de eti-  
25 lo reunida se lavó con una solución acuosa de cloruro de  
sodio saturado (50 ml). A la capa de acetato de etilo se  
añadió carbón vegetal activado y la mezcla se agitó durante  
5 minutos y se filtró. Se añadió agua (100 ml) al filtrado  
y la mezcla resultante se ajustó a pH 7 con una solución  
30 acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó

1 y se lavó con cloruro de metileno. Después que se separó  
 la capa acuosa, se separó el cloruro de metileno de la ca-  
 pa acuosa burbujeando nitrógeno gaseoso bajo enfriamiento  
 con hielo. Después de filtración, la capa acuosa se ajustó  
 5 a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% con agitación y enfria-  
 miento con hielo. Se recogieron por filtración los crista-  
 les que precipitaron, se lavó con agua y se secó dando áci-  
 do 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-  
 -metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
 10 (isómero sin) (11, 3 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm	9,76 (1H, d, J=8Hz)
15	6,7-7,40 (4H, m)
	5,86 (1H, dd, J= 5,8Hz)
	5,18 (1H, d, J= 5Hz)
	4,34 (2H, AB <sub>q</sub> , J= 13Hz)
	3,92 (6H, s)
20	3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J= 17Hz)

### Ejemplo 2

Una mezcla de dimetilformamida (1,41 g) y oxiclo-  
 ruro de fósforo (2,95 g) se calentó durante una hora a 40°C.  
 Después de enfriamiento, se le añadió cloruro de metileno  
 25 (30 ml) y se separó por destilación. Al residuo se añadió  
 acetato de etilo anhidro (20 ml). Se añadió ácido 2-metoxi-  
 imino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (3,4 g) con  
 agitación y enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó du-  
 rante 30 minutos con enfriamiento con hielo. Por otro lado,  
 30 se disolvió ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-

1 -carboxílico (4,8 g) en una solución de trimetilsililace-  
tamida (27,5 g) en acetato de etilo anhidro (70 ml). A la  
solución se añadió de una vez la solución obtenida antes  
a -30°C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas de -30 a  
5 -10°C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro  
de sodio a la mezcla de reacción a -20°C. Se separó la ca-  
pa de acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con ace-  
tato de etilo. Se reunieron las dos capas de acetato de  
etilo, se lavaron con una solución acuosa de cloruro de so-  
10 dio y se trataron con carbón vegetal activado. Después de  
filtración, se añadió agua (100 ml) al filtrado, y la mez-  
cla se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de bicarbona-  
to de sodio. La capa acuosa se separó y se le añadió ace-  
tato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 5 con ácido clor-  
15 hídrico al 10% y se separó la capa acuosa. Se añadió ace-  
tato de etilo y la mezcla se ajustó a pH 2 con ácido clor-  
hídrico al 10%. La capa de acetato de etilo se separó y la  
capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo. Se reu-  
nieron las dos capas de acetato de etilo, se lavaron con  
20 una solución acuosa de cloruro de sodio y se secaron sobre  
sulfato de magnesio. Se separó por destilación el disolven-  
te y el residuo se pulverizó con éter diisopropílico. El  
polvo se recogió por filtración y se secó dando ácido  
7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamoi-  
25 -oximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (3,26 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3500-3200, 1765, 1720, 1655  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)

6,70-7,20 (4H, m)

30

- 1                   6,78 (2H, s)  
                   5,92 (1H, dd, J=5,8Hz)  
                   5,16 (1H, d, J=5Hz)  
                   4,73 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 5                   3,91 (3H, s)  
                   3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

Se puso en suspensión el ácido 7- $\square$ 2-metoxiimino-  
 -2-(3-hidroxifenil)acetamido  $\square$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin) (1,98 g) en agua (15 ml) y se  
 10 disolvió añadiendo bicarbonato de sodio (0,35 g) con agita-  
 ción a la temperatura ambiente. La solución se liofilizó y  
 se secó dando 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido  $\square$ -  
 -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isóme-  
 ro sin ) (1,9 g).

15                   Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1765, 1715, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (D<sub>2</sub>O,  $\delta$  )

- ppm   6,83-7,60 (4H, m)  
                   5,85 (1H, d, J=5Hz)  
 20                   5,17 (1H, d, J=5Hz)  
                   4,77 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
                   4,03 (3H, s)  
                   3,48 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

### Ejemplo 3

- 25                   Una mezcla de dimetilformamida anhidra (0,18 g)  
 y oxiclорuro de fósforo (0,38 g) se agitó durante 30 minu-  
 tos a 40°C. Se añadió cloruro de metileno anhidro (15 ml)  
 y se separó por destilación a presión reducida. Al residuo  
 se añadió acetato de etilo anhidro (15 ml) y se le añadió  
 30 ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético)

- 1 (isómero sin) (0,53 g) con agitación a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se  
agitó durante una hora por debajo de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Por otro lado,  
se agitó una mezcla de ácido 7-amino-3-tricloroacetilcar-  
bamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1 g), trimetilsilil-  
5 acetamida (5 g) y acetato de etilo anhidro (25 ml) durante  
una hora a la temperatura ambiente. A esta solución se aña-  
dió gota a gota la solución antes obtenida con agitación  
por debajo de  $-10^{\circ}$  y la mezcla resultante se agitó durante  
dos horas a la misma temperatura. Se añadieron agua (50 ml)  
10 y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$   
y se sacudió la mezcla. La capa orgánica que contenía ácido  
7- $\left[2\text{-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido}\right]$ -3-  
-tricloroacetilcarbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin) se ajustó a pH 7,0 añadiendo agua (50 ml) y bicar-  
15 bonato de sodio y la mezcla se agitó durante 2 horas a la  
temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a  
la capa acuosa y la mezcla se ajustó a pH 5,0 con ácido  
clorhídrico al 10%. Se separó la capa acuosa, se ajustó a  
pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con aceta-  
20 to de etilo (50 ml). El extracto se lavó con agua de hielo  
y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se sepa-  
ró por destilación a presión reducida. El residuo se lavó  
exhaustivamente con éter, se recogió por filtración y se  
secó dando ácido 7- $\left[2\text{-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)}\right]$ -  
25 acetamido  $\left[3\text{-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-}\right.$   
mero sin) (0,3 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 1770, 1730, 1715, 1660, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30 ppm 9,72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

- 1 7,48 (1H, d, J=2Hz)  
7,40 (1H, dd, J=2,8Hz)  
6,98 (1H, d, J=8Hz)  
6,60 (2H, s)
- 5 5,70 (1H, q, J=5Hz)  
5,20 (1H, d, J=5Hz)  
4,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,90 (3H, s)  
3,50 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

10 Ejemplo 4

Se hicieron reaccionar el ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético (isómero sin) 1,1 g) y el ácido 7-amino-3-tricloroacetilcarbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (2,35 g) y se trató posteriormente de acuerdo con un modo similar a la del Ejemplo 3 dando el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,5 g). Este compuesto se identifica con el compuesto obtenido en el Ejemplo 2 por espectro I.R. y R.M.N.

20 Ejemplo 5

(a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (1 g) y el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1 g) de acuerdo con las formas similares a las de los Ejemplos 1 y 2 dando polvo del ácido 7-[t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,5 g).

(b) El polvo obtenido en el Ejemplo 5(a) (1,5 g) se añadió a una mezcla de anisol (1,5 ml) y ácido trifluo-

30

1 roacético (6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante  
30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbo-  
5 nato de sodio (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y bicarbo-  
nato de sodio enfriando con hielo. La capa acuosa se sepa-  
ró, se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico al 10% y se  
lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se ajus-  
tó además a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se ex-  
10 trajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó  
con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolven-  
te se separó por destilación a la presión reducida y el  
residuo se disolvió en un tampón de acetato de pH 5,0 y se  
sometió a cromatografía de columna en alúmina neutra Woelm  
15 (marca registrada: fabricada por ICN Company) empleando un  
tampón de acetato de pH 5,0 como disolvente de desarrollo.  
El eluato se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%  
enfriando con hielo. Los materiales que precipitaron se re-  
cogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron  
dando el ácido 7-[2-carboximetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidro  
20 xifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin.) (0,5 g), p. de f. 145  
a 148°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720

25 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

7,50 (1H, d, J=2Hz)

7,45 (1H, dd, J=2,8Hz)

30 7,10 (1H, d, J=8Hz)

- 1            5,90 (1H, q, J=5Hz)  
              5,22 (1H, d, J=5Hz)  
              4,70 (2H, s)  
              4,35 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)
- 5            3,95 (3H, s)  
              3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

Ejemplo 6

(a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2 g) y el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2 g) de acuerdo con modos similares a los de los Ejemplos 1 y 2 dando polvo del ácido 7- $\int$ 2-(1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (3,6 g).

(b) El polvo obtenido en el Ejemplo 6(a) (3,6 g), anisol (4 ml) y ácido trifluoroacético (16 ml) se hicieron reaccionar de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 5(b) dando un polvo amarillo de ácido 7- $\int$ 2-(1-carboxietoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,0 g), p. de f. 147 a 151°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1730, 1660, 1630,  
 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

ppm        9,62 (1H, d, J=8Hz)  
              7,46 (1H, d, J=2Hz)  
              7,34 (1H, dd, J=2,8Hz)  
              7,04 (1H, d, J=8Hz)

- 1 5,90 (1H, q, J=5Hz)  
 5,22 (1H, d, J=5Hz)  
 4,73 (1H, q, J=6Hz)  
 4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 5 4,00 (3H, s)  
 3,73 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
 1,37 (3H, d, J=6Hz)

Ejemplo 7

10 Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con las formas similares a las de los Ejemplos 1 y 2.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3250, 1775, 1710, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 9,67 (1H, d, J=8Hz)  
 8,40 (1H, s)  
 6,70 - 7,43 (4H, m)  
 20 5,82 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,13 (1H, d, J=5Hz)  
 4,18 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,90 (3H, s)  
 3,67 (2H, ancho s)

25 (2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

1 ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)  
 9,55 (1H, s)  
 6,70-7,40 (4H, m)  
 5,89 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5 5,22 (1H, d, J=5Hz)  
 4,46 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,76 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

15 ppm 9,72 (1H, d, J=8 Hz)  
 6,62-7,40(4H, m)  
 5,94 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,18 (1H, d, 5Hz)  
 4,18 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 20 3,89 (3H, s)  
 3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
 2,65 (3H, s)

(4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).

25 Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1785, 1740, 1720 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)  
 6,86-7,36 (4H, m)  
 30 5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)

- 1  
5,18 (1H, d, J=5Hz)  
4,84 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=13Hz)  
3,98 (3H, s)  
3,54 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=17Hz)  
5  
2,00 (3H, s)

(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

10 3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)  
6,95 -7,54 (4H, m)  
5,94 (1H, dd, J=5,8Hz)  
15 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
4,12 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=13Hz)  
3,92 (6H, s)  
3,76 (3H, s)  
3,72 (2H, AB<sub>Q</sub>, J=18Hz)

20 (6) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

25 3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)  
7,44 (2H, d, J=8Hz)  
6,84 (2H, d, J=8Hz)  
5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)  
30 5,18 (1H, d, J=5Hz)

- 1  
 4,34 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,93 (3H, s)  
 3,87 (3H, s)  
 3,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz).

5 (7) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 148°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

- 10 3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1720,  
 1655, 1625, 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- ppm 10,80 (1H, s ancho)  
 9,68 (1H, d, J=2Hz)  
 15 7,46 (1H, d, J=2Hz)  
 7,32 (1H, q, J=2,8Hz)  
 7,00 (1H, d, J=8Hz)  
 5,80 (1H, q, J=5Hz)  
 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 20 4,28 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,87 (3H, s)  
 3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

25 (8) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 143 a 145°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

- 30 3300, 2500-2600, 1785, 1730, 1670, 1630, 1600 cm<sup>-1</sup>  
 Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

1 ppm 9,76 (1H, d, J=8Hz)  
 7,56 (1H, d, J=2Hz)  
 7,48 (1H, dd, J=2,8Hz)  
 7,22 (1H, d, J=8Hz)  
 5 5,84 (1H, q, J=5Hz)  
 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 4,27 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,90 (6H, s)  
 3,88 (3H, s)  
 10 3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(9) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cetam-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (descomposición).

15 Espectro I.R. (Nujol)

3400-3450, 3200, 2500-2600, 1780,

1720, 1660, 1620, 1600, 1535, 1350 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 9,72 (1H, d, J=8Hz)  
 7,97 (1H, d, J=2Hz)  
 7,72 (1H, dd, J=2,8Hz)  
 7,21 (1H, d, J=8Hz)  
 5,82 (1H, q, J=5Hz)  
 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 25 4,3 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,87 (3H, s)  
 3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

30 (10) Acido 7- $\int$ 2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-

1 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 163 a 165°C  
(descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720,  
5 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

7,40 (1H, d, J=2Hz)

7,30 (1H, dd, J=2,8Hz)

10 6,95 (1H, d, J=8Hz)

5,80 (2H, m)

5,30 (2H, d, J=8Hz)

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

4,60 (2H, d, J=5Hz)

15 4,27 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,85 (3H, s)

3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(11) Acido 7- $\left[$ 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxiifenil)ace-  
tamido  $\right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
20 -carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (Descompo-  
sición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250-3350, 2550-2600, 1780, 1730, 1670,  
1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

7,2-6,8 (4H, m)

6,1-5,8 (2H, m)

5,35 (2H, d, J=8Hz)

30 5,17 (1H, d, J=5Hz)

- 1  
4,7 (2H, d, J=5Hz)  
4,17 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,93 (3H, s)  
3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

5 (12) 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]cefalosporanato de sodio (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1730, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (D<sub>2</sub>O, δ)

- 10 ppm 6,83-7,13 (4H, m)  
5,83 (1H, d, J=5Hz)  
5,17 (1H, d, J=5Hz)  
4,82 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
4,03 (3H, s)  
15 3,50 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
2,1 (3H, s)

(13) Acido 7-[2-(3-hidroxi-4-bromobenciloxiimino)-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

20 Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- ppm 9,60 (1H, d, J=8Hz)  
6,72-7,52 (7H, m)  
25 5,80 (1H, dd, J=4,8Hz)  
5,15 (1H, d, J=4Hz)  
5,00 (2H, s)  
4,28 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,90 (3H, s)  
30 3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

1 (14) Acido 7-[2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxi-  
fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

5 3200-3300, 1780, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,77 (1H, d, J=8Hz)

6,7-7,7 (7H, m)

5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)

10 5,29 (2H, s)

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

4,3 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,92 (3H, s)

3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

15 (15) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)  
acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin), polvo incoloro, p. de f.  
153 a 156°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3450, 3250, 2550-2600, 1780, 1725, 1665,  
1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)

7,50 (1H, d, J=2Hz)

25 7,36 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,03 (1H, d, J=8Hz)

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

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

4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

30 4,17 (2H, q, J=7Hz)

1 3,97 (3H, s)  
 3,73 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
 1,25 (3H, t, J=7Hz)

5 (16) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo, p. de f. 135 a 138°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2600, 1785, 1730, 1670, 1645, 1600 cm<sup>-1</sup>

10 Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ )

ppm 9,82 (1H, d, J=8Hz)

7,0-7,45 (4H, m)

5,8-6,2 (2H, m)

5,36 (2H, t, J=10Hz)

15 5,21 (1H, d, J=5Hz)

4,72 (2H, d, J=5Hz)

4,36 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

3,91 (3H, s)

20 3,87 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(17) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) polvo amarillo, p. de f. 145 a 148°C (descomposición).

25 Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2500-2600, 1775,

1720, 1665, 1620, 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

30 6,8-7,4 (4H, m)

- 1  
5
- 5,90 (1H, q, J=5Hz)  
5,20 (1H, d, J=5Hz)  
4,36 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
4,20 (2H, q, J=7Hz)  
4,00 (3H, s)  
3,76 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
1,33 (3H, t, J=7Hz)

(18) Acido 7- $\int$ 2-etoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 140 a 143°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500-2600, 1785, 1730, 1670,  
1630, 1600 cm<sup>-1</sup>

15 Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)  
6,9-7,5 (4H, m)  
5,90 (1H, q, J=5Hz)  
5,17 (1H, d, J=5Hz)  
20 4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
4,20 (2H, q, J=7Hz)  
3,95 (3H, s)  
3,85 (3H, s)  
3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
25 1,30 (3H, t, J=7Hz)

(19) Acido 7- $\int$ 2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 153 a 156°C (descomposición).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 2600, 1780, 1720, 1670, 1645,  
1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$ 

5

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm 9,65 (1H, d, J=8Hz)

7,27 (1H, d, J=2Hz)

7,20 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,09 (1H, d, J=8Hz)

5,85-6,15 (2H, m)

10

5,15 (2H, t, J=9Hz)

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

4,60 (2H, d, J=5Hz)

4,15 (2H,  $AB_q$ , J=13Hz)

3,95 (3H, s)

15

3,90 (3H, s)

3,47 (2H,  $AB_q$ , J=18Hz)

(20) Acido 7- $\zeta$ -2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)aceta-  
mido  $\zeta$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin).

20

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 1765, 1710, 1655, 1530  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm: 9,77 (1H, d, J=8Hz)

7,6-7,1 (4H, m)

25

6,56 (2H, s)

5,83 (1H, dd, J=4,8Hz)

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

4,76 (2H,  $AB_q$ , J=13Hz)

3,94 (3H, s)

30

3,55 (2H, s ancho)

2,28 (3H, s)

1 (21) Acido 7-[2-feniltiomoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3300, 1760, 1660, 1600, 1580, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,7 (1H, d, J=8Hz)

7,7-6,7 (9H, m)

5,8-5,4 (3H, s ancho)

10 5,06 (1H, d, J=5Hz)

4,33 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

3,56 (2H, s ancho)

15 (22) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-mesilaminofenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 9,98 (1H, s)

9,81 (1H, d, J=9Hz)

9,62 (1H, s)

5,90 (1H, dd, J=5, 9Hz)

5,24 (1H, d, J=5Hz)

25 4,49 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)

3,98 (3H, s)

3,77 (2H, s ancho)

2,96 (3H, s)

30 (23) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-

1 -4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 3200, 1780, 1725, 1670,  
1620, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,77 (1H, d, J=7Hz)

7,6-6,8 (6H, m)

5,83 (1H, dd, J=4, 7Hz)

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

10 4,31 (2H, ABq, J=14Hz)

3,96 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

(24) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)  
acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-car  
15 boxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,81 (1H, d, J=8Hz)

20 9,62 (1H, s)

6,7-7,58 (4H, m)

5,87 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

25 3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

(25) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)aceta-  
mido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-  
lico, (isómero sin).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1740, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,86 (1H, d, J=8Hz)

5

9,61 (1H, s)

7,00-7,65 (4H, m)

5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

10

3,92 (3H, s)

3,53, 3,86 (2H, ABq, J=19Hz)

2,3 (3H, s)

15

(26) Acido 7- $\int$ 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxi-fenil)-acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 138 a 142°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3400, 2600, 1780,

1720, 1665, 1600  $\text{cm}^{-1}$ 

20

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

6,4-7,4 (11H, m)

5,85 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

25

4,83 (2H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, ABq, J=15Hz)

3,95 (3H, s)

3,68 (2H, ABq, J=18Hz)

30

(27) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(4-dimetilaminofenil) acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-

1 -carboxílico, (isómero sin), p. de f. 88°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1730, 1680, 1610  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5	ppm	9,63	(1H, d, J=8Hz)
		7,40	(2H, d, J=8Hz)
		6,73	(2H, d, J=8Hz)
		5,83	(1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,17	(1H, d, J=5Hz)
10		4,33	(2H, ABq, J=13Hz)
		3,97	(3H, s)
		3,87	(3H, s)
		3,73	(2H, ancho s)
		3,00	(6H, s)

15 (28) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)aceta-  
mido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-yl]tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

1765  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,67	(1H, d, J=9Hz)
		6,72 - 7,36	(4H, m)
		5,78	(1H, dd, J=5, 9 Hz)
		5,12	(1H, d, J=5 Hz)
25		4,55	(2H, s ancho)
		4,30	(2H, s ancho)
		3,90	(3H, s)
		3,40-3,80	(2H, m)
		3,14	(2H, s ancho)
30		2,48	(6H, s)

1 (29) Acido 7-[2-{2-(2-hidroxifenoxi)etoxiimino}-2-  
-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)  
tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3270, 1780, 1725, 1670, 1560  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\delta_{\text{C}}$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 6,5-7,4 (8H, m)

5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,14 (1H, d, J=5Hz)

10 4,0-4,6 (6H, m)

3,92 (3H, s)

3,52-3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=7Hz)

#### Ejemplo 8

15 Una mezcla de dimetilformamida (0,73 g) y oxiclo-  
ruro de fósforo (1,6 g) se calentó durante 30 minutos a  
40°C. Se le añadió benceno y la mezcla se concentró. El re-  
siduo se puso en suspensión en acetato de etilo (20 ml) y  
se añadió ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético  
20 (isómero sin) (1,95 g) a -15 a -5°C, después de lo cual se  
agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a la misma  
temperatura. Por otro lado, se añadió gota a gota una solu-  
ción de hidróxido de sodio (0,9 g) en agua (5 ml) a 0 a 5°C  
durante 25 minutos a una suspensión de ácido 7-aminocefa-  
losporánico (2,7 g) en agua (12,5 ml) y la mezcla se agitó  
25 durante 5 minutos, después de lo cual se añadió acetona  
(20 ml). A la mezcla resultante que contenía 7-amino-3-hi-  
droximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio se añadió gota a  
gota a 0 a 5°C durante 3 minutos la solución en acetato de  
etilo obtenida antes manteniendo el valor del pH en 7,5 a  
30 8,5 añadiendo trietilamina. Después de agitación durante

1 30 minutos, se separaron por destilación los disolventes orgánicos. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (20 ml), se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (60 ml) de 0 a 3°C. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (30 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron. El disolvente se separó por destilación y el residuo se pulverizó con éter diisopropílico dando una mezcla de ácido

5

10 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (I) y 6-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]-furo[3,4-d]-[1,3]tiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin) (II) (2,64 g).

15 Espectro I.R. de (I) (Nujol)

3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. de (I) ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,83 (1H, d, J=8Hz)

7,5 - 6,75 (4H, m)

20 5,8 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,21 (1H, d, J=5Hz)

4,3 (2H, s ancho)

3,95 (3H, s)

3,63 (2H, s ancho)

25 Espectro I.R. de (II) (Nujol)

3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. de (II) ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,83 (1H, d, J=8Hz)

7,5 - 6,75 (4H, m)

30 6,02 (1H, dd, J=5, 8Hz)

- 1  
5,21 (1H, d, J=5Hz)  
5,07 (2H, s ancho)  
3,95 (3H, s)  
3,84 (2H, s ancho)

5 Ejemplo 9

Se disolvió el ácido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(3-hidro  
xifenil)acetamido  $\square$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxíli  
co (isómero sin) (0,23 g) en piridina (1 ml) con agitación  
y enfriando con hielo, y se le añadió cloruro de acetilo  
10 (0,082 g). La mezcla se agitó durante 40 minutos enfriando  
con hielo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua,  
se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato  
de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa satu-  
rada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magne-  
15 sio. Después de tratarlo con carbón vegetal activado, se  
filtró y el filtrado se concentró. El residuo se pulverizó  
con éter diisopropílico dando una mezcla de ácido 7- $\square$ 2-me-  
toxiiimino-2-(3-acetoxifenil)acetamido  $\square$ -3-carbamoiloximetil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) y ácido 7- $\square$ 2-metoxi  
20 imino-2-(3-acetoxifenil)acetamido  $\square$ -3-carbamoiloximetil-2-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,18 g).

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

- ppm: 9,82 (1H, d, J=8Hz)  
9,77 (1H, d, J=8Hz)  
25 7,6-7,1, (8H, m)  
6,60 (1H, s)  
6,56 (2H, s)  
5,83 (1H, dd, J=4, 8Hz)  
5,60 (1H, dd, J=4, 8Hz)  
30 5,24 (1H, d, J=4Hz)

- 1 5,20 (1H, d, J=4Hz)  
 4,84 (1H, s)  
 4,76 (2H, ABq, J=13Hz)  
 4,56 (2H, ancho s)  
 5 3,94 (6H, s)  
 3,55 (2H, ancho s)  
 2,28 (6H, s)

Ejemplo 10

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 9.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3250, 1780, 1740, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (d6-DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,86 (1H, d, J=8Hz)  
 9,61 (1H, s)  
 7,00 - 7,65 (4H, m)  
 20 5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,2 (1H, d, J=5Hz)  
 4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,53, 3,86 (2H, ABq, J=19Hz)  
 25 2,3 (3H, s)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3450, 3300, 3200, 1780, 1725, 1670, 1620,

1

1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm 9,77 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

7,6-6,8 (6H, m)

5

5,83 (1H, dd,  $J=4, 7\text{Hz}$ )5,17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )4,31 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

3,96 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

10

(3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675  $\text{cm}^{-1}$ 

15

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm 9,81 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

9,62 (1H, s)

6,7- 7,58 (4H, m)

5,87 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )

20

5,2 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,25, 4,63 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

Ejemplo 11

25

Se añadió oxiclórico de fósforo (0,26 g) enfriando con hielo a dimetilformamida (0,15 g) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora. Se le añadió acetato de etilo (1,5 ml) y a la mezcla se añadió de una vez ácido 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)

30

(0,3 g) con agitación y enfriando con hielo, después de lo

1 cual la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos de 0  
a 5°C. Por otro lado, se añadió bis(trimetilsilil)acetamida  
(1,2 g) a una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-te-  
trazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,53 g) en ace-  
5 tato de etilo (7 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura  
ambiente. A esta solución se añadió gota a gota la solución  
de acetato de etilo obtenida anteriormente a -20°C y la mez-  
cla se agitó durante 2 horas a -10° a -20°C. Se añadió agua  
(20 ml) a la mezcla de reacción por debajo de -25°C y se le  
10 añadió acetato de etilo (20 ml), después de lo cual se agi-  
tó la mezcla. Se separó por filtración un material insolu-  
ble y se separó la capa de acetato de etilo. Se añadió agua,  
(15 ml) a la capa de acetato de etilo y la mezcla se ajustó  
a pH 7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato  
15 de sodio. Se separó la capa acuosa, se lavó con cloruro de  
metileno y se separó el cloruro de metileno de la capa acuo-  
sa burbujeando nitrógeno gaseoso. La solución acuosa se ajus-  
tó a pH 2,2 con ácido clorhídrico al 10% y los precipitados  
se recogieron por filtración y se secaron dando ácido 7-  
20 -[2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin) (0,28 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1710, 1675  $\text{cm}^{-1}$

25

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm      9,65 (1H, d, J=10Hz)  
            7,66 (1H, s)  
            5,81 (1H, dd, J=5,10Hz)  
            5,15 (1H, d, J=5Hz)  
30            4,31 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

- 1                    3,93 (3H, s)  
                     3,90 (3H, s)  
                     3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)  
                     2,65 (3H, s)

5     Ejemplo 12

                     Se mezclaron oxiclорuro de fósforo (0,89 g) y di-  
metilformamida anhidra (0,44 g) enfriando con hielo y luego  
se calentaron durante 30 minutos a 40°C. Se le añadió clo-  
ruro de metileno anhidro (20 ml) y a continuación se separó  
10 por destilación. Al residuo se añadieron acetato de etilo  
anhidro (10 ml) y a continuación ácido 2-metoxiimino-2-2-  
-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il]acético (isó-  
mero sin) (1,8 g) con agitación y enfriando con hielo. La  
mezcla se agitó durante 40 minutos a la misma temperatura  
15 dando una solución transparente. Por otro lado, se añadió  
trimetilsililacetamida (6,36 g) a una suspensión de ácido  
7-aminocefalosporánico (1,65 g) en acetato de etilo anhidro  
(25 ml) con agitación a temperatura ambiente, después de  
lo cual la mezcla se agitó durante 1 hora dando una solu-  
20 ción transparente. A esta solución se añadió de una vez la  
solución de acetato de etilo antes obtenida agitando a -20  
a -25°C, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a  
la misma temperatura. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla  
de reacción a la misma temperatura, y a continuación la mez-  
25 cla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se  
separó la capa de acetato de etilo, y la capa acuosa se ex-  
trajo además con acetato de etilo. Las capas de acetato de  
etilo se reunieron y se les añadió agua (50 ml). La mezcla  
se ajustó a pH 7,5 con bicarbonato de sodio y la capa acuo-  
30 sa se separó. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la capa

1 acuosa y la mezcla se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico  
 al 10% agitando y enfriando con hielo. La capa de acetato  
 de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo además dos  
 veces con acetato de etilo (30 ml). Se reunieron las capas  
 5 de acetato de etilo, se lavaron con una solución acuosa de  
 cloruro de sodio y se trataron con carbón vegetal activado.  
 El disolvente se separó por destilación dando el ácido 7-~~2~~-  
 -metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-  
 -il-acetamido}cefalosporánico (isómero sin) (3,05 g), p.  
 10 de f. 205°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1790, 1735, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,8 (1H, d, J=8Hz)

15 7,55 (1H, s)

5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)

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

4,8 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

20 3,59 (2H, s ancho)

2,03 (3H, s)

### Ejemplo 13

Se añadió de una vez oxiclورو de fósforo (2,0 g)  
 a 5 a 10°C a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-ami  
 25 no-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (2 g) en acetato  
 de etilo anhidro (20 ml). Después de agitar durante 20 minu-  
 tos a 7 a 10°C, se le añadió bis-(trimetilsilil)acetamida  
 (0,4 g) a la misma temperatura. Después de agitar durante  
 10 minutos a 7 a 10°C, se le añadió gota a gota oxiclورو  
 30 de fósforo (2,0 g) a la misma temperatura. La mezcla resul-

1 tante se agitó durante 10 minutos a 7 a 10°C y se añadió  
gota a gota dimetilformamida anhidra (0,8 g) a la misma  
temperatura. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 7 a  
5 10°C dando una solución transparente. Por otro lado, se  
añadió trimetilsililacetamida (7,35 g) a una suspensión de  
ácido 7-aminocefalosporánico (2,45 g) en acetato de etilo  
anhidro (8 ml), después de lo cual la mezcla se agitó a  
10 40°C dando una solución transparente. A esta solución se  
añadió de una vez la solución de acetato de etilo obteni-  
da anteriormente a -15°C y la mezcla resultante se agitó  
durante 1 hora a -10 a -15°C. La mezcla de reacción se en-  
frió a -30°C y se le añadió agua (80 ml). La capa acuosa  
se separó, se ajustó a pH 4,5 con bicarbonato de sodio y  
se sometió a cromatografía de columna sobre una resina  
15 Diaion HP-20 (marca registrada: preparada por Mitsubishi  
Chemical Industries Ltd) empleando solución acuosa al 25%  
de alcohol isopropílico como eluyente. El eluato se liofi-  
lizó dando el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tia-  
zol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (1,8 g),  
20 p. de f. 227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3350, 1780, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

25 ppm 9,6 (1H, d, J=8Hz)  
6,8 (1H, s)  
5,8 (1H, dd, J=5,8Hz)  
5,2 (1H, d, J=5Hz)  
4,87 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,89 (3H, s)  
3,6 (2H, s ancho)  
30 2,08 (3H, s)

1 Ejemplo 14

5 Se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (3,8 g) a 5 a 8°C a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (4,0 g) en acetato de etilo anhidro (40 ml). Después de agitar durante 30 minutos a unos 5°C, se añadió bis-trimetilsilil)acetamida (0,86 g) a la misma temperatura. Después de agitar durante 10 minutos a la misma temperatura, se le añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (3,8 g) a 5 a 8°C, después de lo cual la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió gota a gota dimetilformamida anhidra (1,6 g) a 5 a 7°C, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura dando una solución transparente. Por otro lado, se añadió acetato de sodio (3,3 g) a una solución de ácido 7-amino-cefalosporánico (2,7 g) en una solución acuosa (20 ml) de bicarbonato de sodio (1,7 g), y a continuación se añadió acetona (20 ml). A esta solución se añadió gota a gota la solución de acetato de etilo obtenida anteriormente con agitación a 15 0 a 5°C manteniendo el pH de esta solución de 7,0 a 7,5 por una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se separó por filtración un material insoluble, y se separó la capa acuosa en el filtrado. La capa acuosa se concentró a presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos, 25 se ajustó a pH 4,5 con bicarbonato de sodio y se sometió a cromatografía de columna sobre una resina Diaion HP-20 (marca registrada: preparada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd) empleando una solución acuosa al 25% de alcohol isopropílico como eluyente. El eluato se liofilizó dando 30

1 el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (2,8 g). Este compuesto se identificó con el compuesto obtenido en el Ejemplo 13 por los espectros I.R. y R.M.N.

5 Ejemplo 15

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con formas similares a las de los Ejemplos 11 a 14.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1718, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

15

7,08 (1H, s)

5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)

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

4,34 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,99 (3H, s)

20

3,96 (3H, s)

3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

3,66 (3H, s)

2,98 (3H, s)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3150, 1780, 1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30

ppm 9,84 (1H, d, J=8Hz)

- 1 6,97 (1H, s)  
 5,76 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,12 (1H, d, J=5Hz)  
 4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 5 3,93 (6H, s)  
 3,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
 2,96 (3H, s)

(3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-  
 -1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)  
 10 tiometil-3-cefem-4-carboxílico. (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- 15 ppm 11,67 (1H, s)  
 9,83 (1H, d, J=8Hz)  
 6,61 (1H, s)  
 5,80 (1H, dd, J=5,5,8Hz)  
 5,17 (1H, d, J=5,5Hz)  
 4,37 (2H, ancho s)  
 20 4,00 (3H, s)  
 3,96 (3H, s)  
 3,75 (2H, ancho s)

(4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoro-  
 acetamido)-1,3-tiazol-4-il)]acetamido]-3-(1-metil-1H-tetra-  
 25 zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1790, 1730, 1660 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- 30 ppm 9,73 (1H, d, J=8Hz)  
 7,53 (1H, s)

1            5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)  
              5,15 (1H, d, J=5Hz)  
              4,33 (2H, ancho s)  
              3,93 (6H, s)  
 5            3,72 (2H, ancho s)

(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonil amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10            3200, 1780, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm    9,65 (1H, d, J=8Hz)  
           7,28 (1H, s)  
           5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 15           5,16 (1H, d, J=5Hz)  
           4,38 (2H,  $\text{AB}_q$ , J=13Hz)  
           3,86 (3H, s)  
           3,70 (2H,  $\text{AB}_q$ , J=17Hz)  
           2,66 (3H, s)  
 20           1,78 (2H, q, J=8Hz)  
           1,44 (6H, s)  
           0,88 (3H, t, J=8Hz)

(6) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3100-3300, 1780, 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm    9,90 (1H, d, J=8Hz)  
 30           7,00 (1H, s)

1 6,07-5,63 (2H, m)  
 5,43 (2H, d, J=8Hz)  
 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 4,70 (2H, d, J=5Hz)  
 5 4,37 (2H, s ancho)  
 3,98 (3H, s)  
 3,75 (2H, s ancho)  
 3,00 (3H, s)

10 (7) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbo-  
 nilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetra-  
 zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1678, 1625  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

15 ppm: 9,74 (1H, d, J=8Hz)  
 7,31 (1H, s)  
 6,28-5,76 (2H, m)  
 5,28 (2H, dd, J=8, 16Hz)  
 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 20 4,66 (2H, d, J=5Hz)  
 4,36 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,96 (3H, s)  
 3,74 (2H, ABq, J=17Hz)  
 1,80 (2H, q, J=8Hz)  
 25 1,45 (6H, s)  
 0,89 (3H, t, J=8Hz)

30 (8) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
 -il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (isómero sin).

1

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm: 9,51 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ )

5

7,22 (2H, s ancho)

6,72 (1H, s)

5,59 (1H, dd,  $J=5, 8,5\text{ Hz}$ )5,00 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,35 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ )

10

3,90 (3H, s)

3,81 (3H, s)

3,55 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ )

(9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3150, 1770, 1670, 1625  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm: 9,66 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

20

7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

5,78 (2H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ )5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,40 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

25

3,85 (3H, s)

3,70 (2H, ABq,  $J=17\text{Hz}$ )

2,68 (3H, s)

(10) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3100-3400, 1775, 1660, 1625  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm.: 9,70 (1H, d, J=8Hz)

5

6,80 (1H, s)

6,30-5,60 (2H, m)

5,24 (2H, dd, J=8,16Hz)

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

4,63 (2H, d, J=5Hz)

10

4,32 (2H, ABq, J=12Hz)

3,94 (3H, s)

3,70 (2H, ABq, J=17Hz)

15

(11) Acido 7- $\left[$ 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 147°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3400, 1780, 1725, 1680, 1640  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20

ppm 12,58 (1H, s ancho)

9,70 (1H, d, J=8Hz)

9,58 (1H, s)

8,50 (1H, s)

7,40 (1H, s)

25

5,82 (1H, dd, J=5,8Hz)

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

4,43 (2H, ABq, J=13Hz)

3,88 (3H, s)

3,70 (2H, s ancho)

30

1 (12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 171 a 173°C (descomposición).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,65 (1H, d, J=8Hz)  
 7,3 (1H, s)  
 10 5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,15 (1H, d, J=5Hz)  
 4,35 (2H, s ancho)  
 3,97 (3H, s)  
 3,9 (3H, s)  
 15 3,75 (2H, s ancho)  
 2,15 (3H, s)

(13) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin), p. de f. 205°C (descomposición)

20 Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1790, 1735, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,8 (1H, d, J=8Hz)  
 7,55 (1H, s)  
 25 5,88 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,25 (1H, d, J=5Hz)  
 4,8 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,95 (3H, s)  
 3,59 (2H, ancho s)  
 30 2,03 (3H, s)

1 (14) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroace-  
tamido)-1,3-tiazol-4-il}]acetamido]-3-carbamoiioximetil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3500, 3200, 1785, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,75 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
8,4 (2H, m)  
7,53 (1H, s)  
10 6,6 (1H, m)  
6,20 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )  
5,83 (1H, m)  
4,77 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )  
3,91 (3H, s)  
15 3,55 (2H, m)

(15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroace-  
tamido)-1,3-tiazol-4-il}]acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-  
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3200, 1780, 1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,81 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
9,6 (1H, m)  
9,57 (1H, s)  
25 7,56 (1H, s)  
5,83 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )  
5,20 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )  
4,47 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )  
3,96 (3H, s)  
30 3,72 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ )

1 (16) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin), p. de f. 260 a 270°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3370, 3270, 1765, 1660, 1610, 1590, 1550 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ )

ppm 9,58 (1H, d, J=8Hz)  
6,76 (1H, s)  
5,75 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
10 5,12 (1H, d, J=5Hz)  
4,27 (2H, s ancho)  
3,85 (3H, s)  
3,57 (2H, s ancho)

15 (17) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin), p. de f.  
227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3350, 1780, 1740, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ )

20 ppm 9,6 (1H, d, J=8Hz)  
6,8 (1H, s)  
5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,2 (1H, d, J=5Hz)  
4,87 (2H, ABq, J=13Hz)  
25 3,89 (3H, s)  
3,6 (2H, ancho s)  
2,08 (3H, s)

30 (18) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5

ppm 9,64 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,4 (2H, m)

6,79 (1H, s)

6,60 (2H, m)

5,77 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

10

4,75 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ )

3,87 (3H, s)

3,53 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ )

15

(19) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 172 a 175°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1665  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20

ppm 9,80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

9,63 (1H, s)

6,95 (1H, s)

6,8 (2H, m)

5,82 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )

25

5,22 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,48 (2H, ABq,  $J=15\text{Hz}$ )

3,97 (3H, s)

3,76 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ )

30

(20) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiome-

1 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 185°C  
(descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3350, 1770, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

8,69 (1H, s)

6,73 (1H, s)

5,72 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ )

10 5,1 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

4,1 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ )

3,87 (3H, s)

3,65 (2H, s ancho)

3,59 (3H, s)

15 (21) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoro-  
acetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido  $\square$ -3-hidroximetil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155 a 160°C  
(descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3250, 1780, 1730, 1660, 1585, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,57 (1H, s)

5,80 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ )

25 5,15 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

4,29 (2H, s)

3,93 (3H, s)

3,60 (2H, s)

30 (22) 6- $\square$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)  
acetamido  $\square$ -5a,6-dihidro-3H,7H-azeto  $\square$ 2,1-b  $\square$ furo  $\square$ 3,4-d  $\square$

1  $\left[1,3\right]$ tiazin-1,7(4H)-diona (isómero sin), p. de f. 210 a 215°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,26 (2H, s ancho)

6,77 (1H, s)

5,93 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )

10 5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

5,05 (2H, s ancho)

3,85 (3H, s)

3,81 (2H, s ancho)

(23) Acido 7- $\left[2\text{-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il}\right]$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1765  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 9,56 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,75 (1H, s)

5,75 (1H, m)

5,10 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

4,58 (2H, s ancho)

25 4,32 (2H, s ancho)

3,82 (3H, s)

3,68 (2H, s ancho)

3,20 (2H, s ancho)

2,50 (6H, s)

30 (24) Acido 7- $\left[2\text{-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-}$

1 -4-il)-acetamido  $\gamma$ -cefalosporánico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3280, 1785, 1740, 1700, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5 ppm 12,68 (1H, s ancho)  
 9,68 (1H, d, J=8Hz)  
 8,54 (1H, s)  
 7,45 (1H, s)  
 5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 10 5,20 (1H, d, J=5Hz)  
 4,90 (2H, ABq, J=8Hz)  
 3,61 (3H, s ancho)  
 2,06 (3H, s)

(25) Acido 7- $\gamma$ -2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonilamino-  
 25 -1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\gamma$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome  
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1775, 1720, 1680, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 11,9 (1H, m)  
 9,70 (1H, d, J=10Hz)  
 9,55 (1H, s)  
 7,31 (1H, s)  
 5,80 (1H, dd, J=5,10Hz)  
 25 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 4,44 (2H, ABq, J=16Hz)  
 4,22 (2H, q, J=7Hz)  
 3,89 (3H, s)  
 3,72 (2H, ABq, J=16Hz)  
 30 1,23 (3H, t, J=7Hz)

- 1 (26) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-formil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) o este compuesto puede estar representado como 3-hidroxi-6-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]-tiazin-1,7(4H)diona (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1790, 1720, 1655, 1560,  
1500  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,88 (1H, d, J=8Hz)  
7,60 (1H, s)  
6,30 (1H, d, J=6Hz)  
6,05 (1H, dd, J=5,8Hz)  
5,23 (1H, d, J=5Hz)  
3,96 (3H, s)  
3,80 (2H, s ancho)

15

- 20 (27) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2600, 1780, 1720,  
1690, 1675  $\text{cm}^{-1}$

25

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 12,60 (1H, s ancho)  
9,70 (1H, d, J=8Hz)  
8,50 (1H, s)  
7,44 (1H, s)  
5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)

30

1

5,19 (1H, d, J=5Hz)

4,25 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

3,85 (3H, s)

5

3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(28) Acido 7- $\left[$ 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido $\right]$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10

3300, 1780, 1705, 1680 cm<sup>-1</sup>Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

ppm 12,50 (1H, s ancho)

9,67 (1H, d, J=8Hz)

8,50 (1H, s)

15

7,43 (1H, s)

6,58 (2H, s ancho)

5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,16 (1H, d, J=5Hz)

4,78 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)

20

3,95 (3H, s)

3,57 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)Ejemplo 16

25

Una solución de ácido 7- $\left[$ 2-metoxiimino-2-(2-(2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido $\right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

(isómero sin) (0,3 g) en una solución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio (10,5 ml) se calentó a 45°C durante 6 horas.

Se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se ajustó a pH

30

3,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se separó la capa acuosa,

1 se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 5,0 con una  
 solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuosa  
 se sometió a una cromatografía de columna sobre Amberlite  
 5 XAD-2 (20 ml) (preparada por Rohm & Haas Co) empleando  
 etanol al 10% como disolvente de desarrollo. El eluato que  
 contiene el compuesto objeto del ejemplo se recogió y se  
 liofilizó proporcionando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-  
 tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,12 g).

10

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm 9,51 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ )

7,22 (2H, ancho s)

15

6,72 (1H, s)

5,59 (1H, dd,  $J=5,8,5\text{Hz}$ )5,00 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,35 (2H,  $AB_q$ ,  $J=12\text{Hz}$ )

3,90 (3H, s)

20

3,81 (3H, s)

3,55 (2H,  $AB_q$ ,  $J=18\text{Hz}$ )Ejemplo 17

25

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) enfriando con hielo a ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-t-pentiloxi-carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió éter y el polvo que precipitó se recogió por filtración y se disolvió  
 30 en una mezcla de agua (20 ml) y una solución acuosa 1N de

1 hidróxido de sodio para ajustar a un pH 12 a 13. La solu-  
 ción se ajustó a pH 4,6 con ácido clorhídrico al 10%, se  
 lavó con acetato de etilo y cloruro de metileno. El cloruro  
 de metileno en exceso en la capa acuosa se eliminó comple-  
 5 tamente burbujeando nitrógeno gaseoso. La capa acuosa se  
 ajustó a pH 2 con agitación y enfriando con hielo para pre-  
 cipitar polvo. El polvo se recogió por filtración y se secó  
 dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)  
 acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-  
 10 fem-4-carboxílico (isómero sin) (0,128 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3150, 1770, 1670, 1625  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,66 (1H, d, J=8Hz)

7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

5,78 (2H, dd, J=5, 8Hz)

5,16 (1H, d, J=5Hz)

4,40 (2H, ABq, J=14Hz)

3,85 (3H, s)

3,70 (2H, ABq, J=17Hz)

2,68 (3H, s)

### Ejemplo 18

25 Se añadieron ácido trifluoroacético (4 ml) y ani-  
 sol (2 ml) enfriando con hielo a ácido 7-[2-aliloxiimino-  
 -2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-  
 -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin) (0,9 g) y la mezcla se agitó durante 40 minu-  
 tos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se  
 30 trató posteriormente de acuerdo con una forma similar a

1 la del Ejemplo 17 dando el ácido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-  
-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,425  
g).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3100-3400, 1775, 1660, 1625  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,80 (1H, s)

10 6,30 - 5,60 (2H, m)

5,24 (2H, dd,  $J=8, 16\text{Hz}$ )

5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,63 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,32 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ )

15 3,94 (3H, s)

3,70 (2H, ABq,  $J=17\text{Hz}$ )

#### Ejemplo 19

Se añadió hidrógeno-fosfato disódico (0,26 g) a  
una suspensión de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2,2,2-tri-  
20 fluoracetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido-3-cefalosporáni-  
co (isómero sin) (1 g) en agua (15 ml). Una solución acuosa  
saturada de hidrógeno-fosfato disódico se añadió además  
para ajustar el valor del pH de la mezcla a 6. La mezcla  
resultante se agitó durante 23 horas a la temperatura am-  
25 biente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con ácido  
clorhídrico al 10% enfriando con hielo, se lavó acetato de  
etilo y se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%.

Se recogieron los cristales que precipitaron por  
filtración, se lavó con agua fría y se secó dando el ácido  
30 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-ce-

1 falosporánico (isómeros sin) (0,18 g), p. de f. 227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3350, 1780, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\delta_{\text{C}}\text{-DMSO, S}$ )

ppm 9,6 (1H, d, J=8Hz)  
 6,8 (1H, s)  
 5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,2 (1H, d, J=5Hz)  
 10 4,87 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,89 (3H, s)  
 3,6 (2H, s ancho)  
 2,08 (3H, s)

Ejemplo 20

15 Se puso en suspensión el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (23 g) en una solución de acetato de sodio trihidratado (74,8 g) en agua (230 ml) y la suspensión se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado y se separó por filtración el material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se secaron dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (14 g), p. de f. 172 a 175°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300, 1770, 1665  $\text{cm}^{-1}$

1	Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO, $\delta$ )
	ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)
	9,63 (1H, s)
	6,95 (1H, s)
5	6,8 (2H, m)
	5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,22 (1H, d, J=5Hz)
	4,48 (2H, ABq, J=15Hz)
	3,97 (3H, s)
10	3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

Ejemplo 21

Se puso en suspensión el ácido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (3,5 g) en una solución de acetato de sodio trihidratado (12,2 g) en agua (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se saturó con cloruro de sodio y se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado agitando y enfriando con hielo. Se separó por filtración el material insoluble que precipitaba. El filtrado se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico concentrado y además se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron los precipitados por filtración y se secaron dando el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,1 g), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $cm^{-1}$ 

30

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

1	ppm	9,64 (1H, d, J=8Hz)
		7,4 (2H, m)
		6,79 (1H, s)
		6,60 (2H, m)
5		5,77 (1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,16 (1H, d, J=5Hz)
		4,75 (2H, AB <sub>q</sub> , J=12Hz)
		3,87 (3H, s)
		3,53 (2H, AB <sub>q</sub> , J=18Hz)

10 Ejemplo 22

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10,4 ml) con agitación a la temperatura ambiente a una suspensión del ácido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ cefalosporánico (isómero sin) (48,35 g) en metanol (725 ml). Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 4,5 con solución acuosa de amoníaco y se secó por destilación metanol. Al residuo se añadió agua (100 ml). La mezcla se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa de bicar

20 bonato de sodio, y se recogió el material insoluble por filtración dando 6- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ 5a,6-dihidro-3H,7H-azeto $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2,1-b $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ furo $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ 3,4-d $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1,3 $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ -tiazina-1,7(4H)diona (isómero sin) (6,5 g). El filtrado se ajustó a pH 4,5 con ácido acético, se absorbió por resina Diaion HP-20 (marca registrada: preparada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (600 ml), se lavó con agua, ( 2 l) y luego se eluyó con solución acuosa al 25% de alcohol isopropílico. Los eluatos que contenían los compuestos objeto del ejemplo se recogieron y enfriaron des

25

30 pués de adición de alcohol isopropílico (1/3 en volumen de

1 los eluatos). Los precipitados se recogieron por filtra-  
ción, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron dan-  
do el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-  
acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (10,4 g). Las  
5 aguas madres se concentraron a presión reducida hasta que  
comenzaron a precipitar cristales. Al residuo se añadió  
alcohol isopropílico (2/3 en volumen del residuo). La mez-  
cla se enfrió y se recogieron los precipitados por filtra-  
ción dando el mismo compuesto objeto del ejemplo (5,8 g).  
10 Rendimiento total (16,2 g). Este compuesto se identificó  
con el compuesto obtenido en los Ejemplos anteriores por  
espectros I.R. y R.M.N.

#### Ejemplo 23

Se añadió ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-  
15 -1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-  
metil-3-cefem-4-carboxílico (isómeros sin) (10,8 g) a me-  
tanol (200 ml), y se añadió gota a gota oxocloruro de fós-  
foro (7,2 g) con agitación y enfriando con hielo a 2 a  
20 9°C. Después de agitar durante 1,5 horas a la misma tempe-  
ratura, la mezcla de reacción se concentró a presión redu-  
cida en un baño de agua a 25 a 28°C hasta el volumen de  
100 ml. Al residuo se añadió éter (300 ml) con agitación  
y enfriando con hielo. Se recogieron por filtración los  
precipitados y se secaron dando el clorhidrato del ácido  
25 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-  
-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin) (12,3 g). Este polvo (12,3 g) se puso en sus-  
pensión en agua (100 ml) y se disolvió ajustando el pH de  
la suspensión a 7,5 por adición de una solución acuosa sa-  
30 turada de bicarbonato de sodio. A la solución se añadió

1 acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2,5  
con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron por filtración  
los precipitados, se lavaron con agua fría y se secaron  
dando el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
5 -il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin) (6,1 g). Se separó la capa  
acuosa de las aguas madres y se agitó con enfriamiento des-  
pués de adición de cloruro de sodio. Se recogieron por fil-  
tración los precipitados dando el mismo compuesto objeto  
10 del ejemplo (3,8 g). Rendimiento total (9,9 g). Este com-  
puesto se identificó con el compuesto obtenido en los Ejem-  
plos anteriores por espectro I.R. y R.M.N.

#### Ejemplo 24

15 Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuer-  
do con formas similares a las de los Ejemplos 16 a 23.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin), p. de f. 260 a 270°C. (descomposición)

Espectro I.R. (Nujol)

20 3370, 3270, 1765, 1660, 1610, 1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,58 (1H, d, J=8Hz)

6,76 (1H, s)

5,75 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25 5,12 (1H, d, J=5Hz)

4,27 (2H, s ancho)

3,85 (3H, s)

3,57 (2H, s ancho)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
30 -il)acetamido]-3-carbamiloiloximetil-3-cefem-4-carboxílico

1 (isómero sin), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5 ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)  
 7,4 (2H, m)  
 6,79 (1H, s)  
 6,60 (2H, m)  
 5,77 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 10 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 4,75 (2H, ABq, J=12Hz)  
 3,87 (3H, s)  
 3,53 (2H, ABq, J=18Hz)

15 (3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3350, 1770, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,61 (1H, d, J=8Hz)  
 8,69 (1H, s)  
 6,73 (1H, s)  
 5,72 (1H, dd, J=4, 8Hz)  
 25 5,1 (1H, d, J=4Hz)  
 4,1 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,87 (3H, s)  
 3,65 (2H, s ancho)  
 3,59 (3H, s)

30

1 (4) 6-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]tiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin), p. de f. 210 a 215°C (descomposición).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm	9,70	(1H, d, J=8Hz)
	7,26	(2H, s ancho)
10	6,77	(1H, s)
	5,93	(1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,16	(1H, d, J=5Hz)
	5,05	(2H, s ancho)
	3,85	(3H, s)
15	3,81	(2H, s ancho)

(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 1765 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm	9,56	(1H, d, J=8Hz)
	6,75	(1H, s)
	5,75	(1H, m)
25	5,10	(1H, d, J=4Hz)
	4,58	(2H, s ancho)
	4,32	(2H, s ancho)
	3,82	(3H, s)
	3,68	(2H, s ancho)
	3,20	(2H, s ancho)
30	2,50	(6H, s)

1 Ejemplo 25

Una suspensión de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido-cefalosporánico (isómero sin) (2,76 g) y 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (0,63 g) en una solución tampón de fosfato de pH 6,4 (50 ml) se ajustó a pH 6,4 con bicarbonato de sodio y se agitó durante 6 horas a 65 a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadió acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico al 10% y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se trató con carbón vegetal activado y se ajustó a pH 2,7 con ácido clorhídrico al 10% agitando y enfriando con hielo. Se recogieron por filtración los cristales que precipitaron, se lavaron con agua fría y se secaron dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,7 g), p. de f. 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3350, 1770, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm	9,61	(1H, d, J=8Hz)
	8,69	(1H, s)
	6,73	(1H, s)
	5,72	(1H, dd, J=4, 8Hz)
25	5,1	(1H, d, J=4Hz)
	4,1	(2H, ABq, J=13Hz)
	3,87	(3H, s)
	3,59	(3H, s)
	3,65	(2H, s ancho)

30

1 Ejemplo 26

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 25.

5 (1) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1710, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

10 ppm 9,65 (1H, d, J=10Hz)  
7,66 (1H, s)  
5,81 (1H, dd, J=5, 10Hz)  
5,15 (1H, d, J=5Hz)  
4,31 (2H, ABq, J=13Hz)  
15 3,93 (3H, s)  
3,90 (3H, s)  
3,70 (2H, ABq, J=16Hz)  
2,65 (3H, s)

20 (2) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1718, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

25 ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)  
7,08 (1H, s)  
5,80 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,18 (1H, d, J=5Hz)  
4,34 (2H, ABq, J=13Hz)  
30 3,99 (3H, s)

- 1  
3,96 (3H, s)  
3,72 (2H, ABq, J=17Hz)  
3,66 (3H, s)  
2,98 (3H, s)

5 (3) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3150, 1780, 1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

- ppm 9,84 (1H, d, J=8Hz)  
6,97 (1H, s)  
5,76 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,12 (1H, d, J=5Hz)  
15 4,33 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,93 (6H, s)  
3,74 (2H, ABq, J=17Hz)  
2,96 (3H, s)

20 (4) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1665  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

- 25 ppm 11,67 (1H, s)  
9,83 (1H, d, J=8Hz)  
6,61 (1H, s)  
5,80 (1H, dd, J=5,5, 8Hz)  
5,17 (1H, d, J=5,5Hz)  
30 4,37 (2H, s ancho)

1                    4,00 (3H, s)  
                      3,96 (3H, s)  
                      3,75 (2H, s ancho)

5            (5)    Acido 7- $\square$ 2-aliloxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3100 - 3300, 1780, 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

10            ppm    9,90 (1H, d, J=8Hz)  
                      7,00 (1H, s)  
                      6,07-5,63 (2H, m)  
                      5,43 (2H, d, J=8Hz)  
                      5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 15            4,70 (2H, d, J=5Hz)  
                      4,37 (2H, s ancho)  
                      3,98 (3H, s)  
                      3,75 (2H, s ancho)  
                      3,00 (3H, s)

20            (6)    Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\square$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600  $\text{cm}^{-1}$

25            Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm    : 9,51 (1H, d, J=8,5Hz)  
                      7,22 (2H, s ancho)  
                      6,72 (1H, s)  
                      5,59 (1H, dd, J=5, 8,5Hz)  
 30            5,00 (1H, d, J=5Hz)

1. 4,35 (2H, ABq, J=12Hz)

3,90 (3H, s)

3,81 (3H, s)

3,55 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (7) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3400 - 3150, 1770, 1670, 1625  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,66 (1H, d, J=8Hz)

7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

5,78 (2H, dd, J=5, 8Hz)

15 5,16 (1H, d, J=5Hz)

4,40 (2H, ABq, J=14Hz)

3,85 (3H, s)

3,70 (2H, ABq, J=17Hz)

2,68 (3H, s)

20 (8) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-aliloxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3100 - 3400, 1775, 1660, 1625  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,70 (1H, d, J=8Hz)

6,80 (1H, s)

6,30-5,60 (2H, m)

5,24 (2H, dd, J=8, 16Hz)

30 5,15 (1H, d, J=5Hz)

- 1  
 4,63 (2H, d, J=5Hz)  
 4,32 (2H, ABq, J=12Hz)  
 3,94 (3H, s)  
 3,70 (2H, ABq, J=17Hz)

5 (9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 146°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3150 - 3400, 1780, 1725, 1680, 1640 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- ppm 12,58 (1H; s ancho)  
 9,70 (1H, d, J=8Hz)  
 9,58 (1H, s)  
 15 8,50 (1H, s)  
 7,40 (1H, s)  
 5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,17 (1H, d, J=5Hz)  
 4,43 (2H, ABq, J=13Hz)  
 20 3,88 (3H, s)  
 3,70 (2H, s ancho)

25 (10) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 171 a 173°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- ppm 9,65 (1H, d, J=8Hz)  
 30 7,3 (1H, s)

- 1 5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,15 (1H, d, J=5Hz)  
 4,35 (2H, s ancho)  
 3,97 (3H, s)
- 5 3,9 (3H, s)  
 3,75 (2H, s ancho)  
 2,15 (3H, s)

(11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 172 a 175°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1665  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

- 15 ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)  
 9,63 (1H, s)  
 6,95 (1H, s)  
 6,8 (2H, m)  
 5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)
- 20 5,22 (1H, d, J=5Hz)  
 4,48 (2H, ABq, J=15Hz)  
 3,97 (3H, s)  
 3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

(12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1765  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

- 30 ppm 9,56 (1H, d, J=8Hz)

- 1            6,75 (1H, s)  
              5,75 (1H, m)  
              5,10 (1H, d, J=4Hz)  
              4,58 (2H, s ancho)  
 5            4,32 (2H, s ancho)  
              3,82 (3H, s)  
              3,68 (2H, s ancho)  
              3,20 (2H, s ancho)  
              2,50 (6H, s)

10            (13)    Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonilamino-  
 -1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-  
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1775, 1720, 1680, 1660  $\text{cm}^{-1}$

15            Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

- ppm    11,9 (1H, m)  
           9,70 (1H, d, J=10Hz)  
           9,55 (1H, s)  
           7,31 (1H, s)  
 20            5,80 (1H, dd, J=5,10Hz)  
              4,44 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)  
              4,22 (2H, q, J=7Hz)  
              3,89 (3H, s)  
              3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)  
 25            1,23 (3H, t, J=7Hz)

(14)    Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tia-  
 zol-4-il)-acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2600, 1780, 1720,  
 1690, 1675  $\text{cm}^{-1}$

1

Espectro R.M.N. ( $\delta_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 12,60 (1H, s ancho)

9,70 (1H, d, J=8Hz)

8,50 (1H, s)

5

7,44 (1H, s)

5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,19 (1H, d, J=5Hz)

4,25 (2H, ABq, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

10

3,85 (3H, s)

3,65 (2H, ABq, J=18Hz)

(15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\delta_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,76 (1H, d, J=8Hz)

6,7-7,40 (4H, m)

20

5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

4,34 (2H, ABq, J=13Hz)

3,92 (6H, s)

3,72 (2H, ABq, J=17Hz)

25

(16) Acido 7-[2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

(17) Acido 7-[2-carboxi-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 148°C

30

1 (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720,  
1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)  
7,50 (1H, d, J=2Hz)  
7,45 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
7,10 (1H, d, J=8Hz)  
10 5,90 (1H, q, J=5Hz)  
5,22 (1H, d, J=5Hz)  
4,70 (2H, s)  
4,35 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,95 (3H, s)  
15 3,75 (2H, ABq, J=18Hz)

(18) Acido 7- $\int$ 2-(1-t-butoxicarboniletotoximino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

20 (19) Acido 7- $\int$ 2-(1-carboxietotoximino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 147 a 151°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1730, 1660, 1630,  
25 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,62 (1H, d, J=8Hz)  
7,46 (1H, d, J=2Hz)  
7,34 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
30 7,04 (1H, d, J=8Hz)

1	5,90	(1H, q, J=5Hz)
	5,22	(1H, d, J=5Hz)
	4,73	(1H, q, J=6Hz)
	4,33	(2H, ABq, J=13Hz)
5	4,00	(3H, s)
	3,73	(2H, ABq, J=18Hz)
	1,37	(3H, d, J=6Hz)

(20) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1775, 1710, 1665.  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,67	(1H, d, J=8Hz)
15		8,40	(1H, s)
		6,70-7,43	(4H, m)
		5,82	(1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,13	(1H, d, J=5Hz)
		4,18	(2H, ABq, J=13Hz)
20		3,90	(3H, s)
		3,67	(2H, s ancho)

(21) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,78	(1H, d, J=8Hz)
		9,55	(1H, s)
30		6,70-7,40	(4H, m)

- 1  
5,89 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,22 (1H, d, J=5Hz)  
4,46 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,92 (3H, s)  
5  
3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

(22) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,72 (1H, d, J=8Hz)

6,62-7,40 (4H, m)

- 15 5,94 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,18 (1H, d, J=5Hz)  
4,18 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,89 (3H, s)  
3,70 (2H, ABq, J=17Hz)  
2,65 (3H, s)

20 (23) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)

6,95-7,54 (4H, m)

- 30 5,94 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,18 (1H, d, J=5Hz)  
4,12 (2H, ABq, J=13Hz)

1                                    3,92 (6H, s)  
                                      3,76 (3H, s)  
                                      3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

5        (24)    Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)aceta-  
 mido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-  
 boxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

10        ppm        9,70 (1H, d, J=8Hz)  
                      7,44 (2H, d, J=8Hz)  
                      6,84 (2H, d, J=8Hz)  
                      5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
                      5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 15                4,34 (2H, ABq, J=13Hz)  
                      3,93 (3H, s)  
                      3,87 (3H, s)  
                      3,74 (2H, ABq, J=18Hz)

20        (25)    Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)  
 acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 148°C (descom-  
 posición).

Espectro I.R. (Nujol)

25                3500, 3250, 2500-2600-, 1780, 1720,  
                      1655, 1625, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30        ppm        10,80 (1H, s ancho)  
                      9,68 (1H, d, J=2Hz)  
                      7,46 (1H, d, J=2Hz)  
                      7,32 (1H, q, J=2, 8Hz)

- 1 7,00 (1H, d, J=8Hz)  
 5,80 (1H, q, J=5Hz)  
 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 4,28 (2H, ABq, J=13Hz)
- 5 3,92 (3H, s)  
 3,87 (3H, s)  
 3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

(26) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil) acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 143 a 145°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 2500-2600, 1785, 1730, 1670,  
 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

15 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,76 (1H, d, J=8Hz)  
 7,56 (1H, d, J=2Hz)  
 7,48 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
 7,22 (1H, d, J=8Hz)  
 20 5,84 (1H, q, J=5Hz)  
 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 4,27 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,90 (6H, s)  
 3,88 (3H, s)  
 25 3,70 (2H, ABq, J=18Hz)

(27) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil) acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (descomposición).

30 Espectro I.R. (Nujol)

1 3400-3450, 3200, 2500-2600, 1780,  
1720, 1660, 1620, 1600, 1535, 1350  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,72 (1H, d, J=8Hz)  
5 7,97 (1H, d, J=2Hz)  
7,72 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
7,21 (1H, d, J=8Hz)  
5,82 (1H, q, J=5Hz)  
5,16 (1H, d, J=5Hz)  
10 4,3 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,92 (3H, s)  
3,87 (3H, s)  
3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

15 (28) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cetem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 163 a 165°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720,  
1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)  
7,40 (1H, d, J=2Hz)  
7,30 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
25 6,95 (1H, d, J=8Hz)  
5,80 (2H, m)  
5,30 (2H, d, J=8Hz)  
5,10 (1H, d, J=5Hz)  
4,60 (2H, d, J=5Hz)  
30 4,27 (2H, ABq, J=13Hz)

1

3,85 (3H, s)

3,65 (2H, ABq, J=18Hz)

5

(29) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250 - 3350, 2550-2600, 1780, 1730,

1670, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$ 

10

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

7,2-6,8 (4H, m)

6,1-5,8 (2H, m)

5,35 (2H, d, J=8Hz)

15

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

4,7 (2H, d, J=5Hz)

4,17 (2H, ABq, J=13Hz)

3,93 (3H, s)

3,75 (2H, ABq, J=18Hz)

20

(30) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-(3-hidroxi-4-bromobenciloxiimino)-2-(4-hidroxifenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$ 

25

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,60 (1H, d, J=8Hz)

6,72-7,52 (7H, m)

5,80 (1H, dd, J=4, 8Hz)

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

30

5,00 (2H, s)

1  
4,28 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,90 (3H, s)  
3,65 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (31) Acido 7- $\int$ 2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxi-  
fenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

3200 - 3300, 1780, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

10 ppm 9,77 (1H, d, J=8Hz)  
6,7-7,7 (7H, m)  
5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,29 (2H, s)  
5,15 (1H, d, J=5Hz)  
15 4,3 (2H, ABq, J=13Hz)  
3,92 (3H, s)  
3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

20 (32) Acido 7- $\int$ 2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)  
acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
-carboxílico (isómero sin), polvo incoloro, p. de f. 153 a  
156°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2550-2600, 1780,

1725, 1665, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)  
7,50 (1H, d, J=2Hz)  
7,36 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
7,03 (1H, d, J=8Hz)  
30 5,83 (1H, q, J=5Hz)

1 5,17 (1H, d, J=5Hz)  
 4,33 (2H, ABq, J=13Hz)  
 4,17 (2H, q, J=7Hz)  
 3,97 (3H, s)  
 5 3,73 (2H, ABq, J=18Hz)  
 1,25 (3H, t, J=7Hz)

(33) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo, p. de f. 135 a 138°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2600, 1785, 1730, 1670, 1645, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,82 (1H, d, J=8Hz)

15 7,0-7,45 (4H, m)  
 5,8-6,2 (2H, m)  
 5,36 (2H, t, J=10Hz)  
 5,21 (1H, d, J=5Hz)  
 4,72 (2H, d, J=5Hz)  
 20 4,36 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,95 (3H, s)  
 3,91 (3H, s)  
 3,87 (2H, ABq, J=18Hz)

(34) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo, p. de f. 145 a 148°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2500-2600, 1775,

30 1720, 1665, 1620, 1600  $\text{cm}^{-1}$

1 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

6,8-7,4 (4H, m)

5,90 (1H, q, J=5Hz)

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

4,36 (2H, ABq, J=13Hz)

4,20 (2H, q, J=7Hz)

4,00 (3H, s)

3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

10 1,33 (3H, t, J=7Hz)

(35) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 140 a 143°C (descomposición).

15 Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500 - 2600, 1785, 1730,

1670, 1630, 1600  $cm^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)

20 6,9-7,5 (4H, m)

5,90 (1H, q, J=5Hz)

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

4,33 (2H, ABq, J=13Hz)

4,20 (2H, q, J=7Hz)

25 3,95 (3H, s)

3,85 (3H, s)

3,75 (2H, ABq, J=18Hz)

1,30 (3H, t, J=7Hz)

(36) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-

30

1 -carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 153 a 156°C. (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 2600, 1780, 1720, 1670, 1645,  
5 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,65 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
7,27 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )  
7,20 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ )  
10 7,09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

5,85-6,15 (2H, m)

5,15 (2H, t,  $J=9\text{Hz}$ )

5,05 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,60 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

15 4,15 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ )

3,95 (3H, s)

3,90 (3H, s)

3,47 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ )

20 (37) Acido 7- $\left[2\text{-feniltiometoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acetamido}\right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1760, 1660, 1600, 1580, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

25 ppm 9,7 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,7-6,7 (9H, m)

5,8-5,4 (3H, s ancho)

5,06 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,33 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

30 3,56 (2H, s ancho)

1 (38) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-mesilaminofenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3300, 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,98 (1H, s)

9,81 (1H, d, J=9Hz)

9,62 (1H, s)

10 5,90 (1H, dd, J=5,9Hz)

5,24 (1H, d, J=5Hz)

4,49 (2H, ABq, J=14Hz)

3,98 (3H, s)

3,77 (2H, s ancho)

15 2,96 (3H, s)

(39) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3450, 3300, 3200, 1780, 1725,  
1670, 1620, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,77 (1H, d, J=7Hz)

7,6-6,8 (6H, m)

25 5,83 (1H, dd, J=4, 7Hz)

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

4,31 (2H, ABq, J=14Hz)

3,96 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

30 (40) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)aceta

1 mido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-  
lico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675,  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,81 (1H, d, J=8Hz)

9,62 (1H, s)

6,7-7,58 (4H, m)

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

10 5,2 (1H, d, J=5Hz)

4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

15 (41) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)aceta-  
mido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-  
lico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1740, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 9,86 (1H, d, J=8Hz)

9,61 (1H, s)

7,00-7,65 (4H, m)

5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

25 4,25-4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

3,92 (3H, s)

3,53, 3,86 (2H, ABq, J=19Hz)

2,3 (3H, s)

30 (42) Acido 7- $\square$ 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxi-  
fenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-

1 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 138 a 142°C  
(descomposición)

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3400, 2600, 1780,

5 1720, 1665, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

6,4-7,4 (11H, m)

5,85 (1H, dd, J=5, 8Hz)

10 5,20 (1H, d, J=5Hz)

4,83 (2H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, ABq, J=15Hz)

3,95 (3H, s)

3,68 (2H, ABq, J=18Hz)

15 (43) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(4-dimetilaminofenil)-  
acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 88°C (descomposición)

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1730, 1680, 1610  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm 9,63 (1H, d, J=8Hz)

7,40 (2H, d, J=8Hz)

6,73 (2H, d, J=8Hz)

5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25 5,17 (1H, d, J=5Hz)

4,33 (2H, ABq, J=13Hz)

3,97 (3H, s)

3,87 (3H, s)

3,73 (2H, s ancho)

30 3,00 (6H, s)

1 (44) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ 3- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 1-(2-dimetilaminometil)-1H-tetrazol-5-il  $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 1765  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,67 (1H, d, J=9Hz)

6,72-7,36 (4H, m)

5,78 (1H, dd, J=5, 9Hz)

10 5,12 (1H, d, J=5Hz)

4,55 (2H, s ancho)

4,30 (2H, s ancho)

3,90 (3H, s)

3,40-3,80 (2H, m)

15 3,14 (2H, s ancho)

2,48 (6H, s)

(45) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-{2-(2-hidroxifenoxi)etoxiimino}-2-(3-hidroxifenil)-acetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1725, 1670, 1560  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 6,5-7,4 (8H, m)

5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25 5,14 (1H, d, J=5Hz)

4,0 - 4,6 (6H, m)

3,92 (3H, s)

3,52, 3,70 (2H, ABq, J=7Hz)

Ejemplo 27

30

Una solución de ácido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoxiimino-2-(2-ami

1 no-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\int$ -3-hidroximetil-3-cefem-4-  
 -carboxílico (isómero sin), (0,3 g) en una mezcla de aceto-  
 5 na (3 ml) y agua (1,5 ml) se ajustó a pH 2 con ácido clor-  
 hídrico 6N y se agitó durante 4 horas a la temperatura am-  
 biente. Después que la acetona se separó por destilación,  
 al residuo se añadió agua (1 ml). La mezcla se ajustó a pH  
 7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio  
 y se enfrió con hielo durante 1 hora. Los cristales que pre-  
 cipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con agua  
 10 y se secaron dando 6- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-  
 -4-il)acetamido  $\int$ -5a,6-dihidro-3H,7H-azeto  $\int$ 2,1-b  $\int$ furo  $\int$ 3,4-  
 -d  $\int$ 1,3  $\int$ tiazina-1,7 (4H)-diona (isómero sin) (0,23 g),  
 p. de f. 210 a 215°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,70	(1H, d, J=8Hz)
		7,26	(2H, s ancho)
		6,77	(1H, s)
20		5,93	(1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,16	(1H, d, J=5Hz)
		5,05	(2H, s ancho)
		3,85	(3H, s)
		3,81	(2H, s ancho)

25 Ejemplo 28

Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 27.

6- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido  $\int$ -5a,6-dihidro-3H,7H-azeto  $\int$ 2,1-b  $\int$ furo  $\int$ 3,4-d  $\int$ 1,3  $\int$ tiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin).  
 30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm 9,83 (1H, d, J=8Hz)

5

7,5-6,75 (4H, m)

6,02 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,21 (1H, d, J=5Hz)

5,07 (2H, s ancho)

3,95 (3H, s)

10

3,84 (2H, s ancho)

Ejemplo 29

Se disolvió el ácido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,0 g) en una mezcla de dimetilformamida (6 ml) y acetona (30 ml). Se añadió gota a gota durante 2 minutos con agitación y enfriando a 0 a 2°C reactivo de Jones (1,25 ml) que se preparó a partir de ácido sulfúrico concentrado (0,28 ml), trióxido de cromo (0,33 g) y agua (0,9 ml). Después de agitar durante 20 minutos a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo (50 ml). Después que se separó por destilación la acetona, el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación y el residuo se pulverizó con éter diisopropílico dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-formil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) o este compuesto puede representarse como 3-hidroxi-6-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoro-

30

1 roacetamido)-1,3-tiazol-4-il} acetamido 7-5a,6-dihidro-3H,  
 7H-azeto 2,1-b 7furo 3,4-d 7 1,3 7tiazina-1,7(4H)diona  
 (isómero sin) 7 (0,56 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3150, 1790, 1720, 1655, 1560,  
 1500  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,88 (1H, d, J=8Hz)  
 7,60 (1H, s)  
 10 6,30 (1H, d, J=6Hz)  
 6,05 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,23 (1H, d, J=5Hz)  
 3,96 (3H, s)  
 3,80 (2H, s ancho)

15 Ejemplo 30

Se obtuvieron los compuestos siguientes realizando la reacción de eliminación del grupo protector de amino en el grupo carbamoilo de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 3.

20 (1) Acido 7- 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido 7-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)  
 7,4 (2H, m)  
 6,79 (1H, s)  
 6,60 (2H, m)  
 30 5,77 (1H, dd, J=5,8Hz)

1  
5,16 (1H, d, J=5Hz)  
4,75 (2H, ABq, J=12Hz)  
3,87 (3H, s)  
3,53 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1705, 1680  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 12,50 (1H, s ancho)  
9,67 (1H, d, J=8Hz)  
8,50 (1H, s)  
7,43 (1H, s)  
15 6,58 (2H, s ancho)  
5,80 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,16 (1H, d, J=5Hz)  
4,78 (2H, ABq, J=14Hz)  
3,95 (3H, s)  
20 3,57 (2H, ABq, J=18Hz)

Referencia 1

Se añadió enfriando con hielo pentacloruro de fósforo (3,3 g) a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,5 g) en cloruro de metileno (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y se añadió acetona al residuo dando una suspensión. Por otro lado, una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,2 g) en una solución acuosa

25  
30

1 de bicarbonato de sodio (0,76 g en 50 ml de agua) se agitó durante 10 minutos y se añadió acetona (50 ml) proporcionando una solución. A la solución se añadió gota a gota la suspensión obtenida anteriormente que contenía cloruro de ácido con agitación y enfriando con hielo y manteniendo la solución a pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora de 3 a 5°C y a un pH 8,0. La acetona se separó por destilación a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 7,4 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se ajustó a pH 4,5 con ácido clorhídrico al 10% con agitación y enfriamiento con hielo. Se separaron por filtración los precipitados y el filtrado se saturó con cloruro de sodio, se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante 1 hora. Se recogieron por filtración los precipitados, se lavaron con agua y se secaron dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (una mezcla de los isómeros sin y anti) (0,95 g).

20

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1775, 1710, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

25

ppm 9,85 (1H, d, J=8Hz)

9,50 (1H, d, J=8Hz)

7,58 (1H, s)

6,87 (1H, s)

6,65 (4H, s ancho)

5,77 (2H, m)

5,15 (2H, d, J=5Hz)

30

4,35 (4H, s ancho)

- 1  
4,06 (6H, s)  
3,97 (6H, s)  
3,75 (4H, s ancho)

Referencia 2

- 5 Una suspensión de pentacloruro de fósforo (1,7 g) en cloruro de metileno (20 ml) se transformó en una solución agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,8 g) de una vez a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y el residuo se disolvió en acetona (20 ml). Por otro lado, se puso en suspensión el ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1,0 g) en una solución de bicarbonato de sodio (0,59 g) en agua (20 ml) y se disolvió añadiendo acetona (10 ml). A esta solución se añadió gota a gota la solución obtenida anteriormente que contenía cloruro de ácido con agitación y enfriamiento con hielo y manteniendo la solución a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio. Después de agitar durante 1 hora a pH 8 enfriando con hielo, se separó por filtración un material insoluble. La acetona, se separó por destilación a presión reducida del filtrado y se separó por filtración un material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron los precipitados por filtración y se secaron dando el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (una mezcla de los isómero sin y anti). (0,4 g). El filtrado se saturó con cloruro de sodio y se agitó enfriando con hielo dando precipitados. Los
- 10  
15  
20  
25  
30

1 precipitados se recogieron con filtración y se secaron dando el mismo compuesto objeto del ejemplo (0,3 g). Rendimiento total (0,7 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3400, 1775, 1705  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\delta_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)  
 9,42 (1H, d, J=8Hz)  
 7,70 (1H, s)  
 10 7,40 (4H, ancho s)  
 7,00 (1H, s)  
 6,61 (4H, s)  
 5,76 (2H, m)  
 5,16 (2H, d, J=4,5Hz)  
 15 4,76 (4H, AB<sub>q</sub>, J=12Hz)  
 3,98 (3H, s)  
 3,89 (3H, s)  
 3,53 (4H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

Referencia 3

20 Una mezcla de dimetilformamida (0,22 g) y oxocloruro de fósforo (0,46 g) se calentó durante 1 hora a 40°C. La mezcla se disolvió en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se añadió el ácido 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti) (0,73 g)  
 25 con agitación y enfriamiento con hielo, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante hora y media enfriando con hielo. Por otro lado, se disolvió el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,82 g) en una solución de bis(trimetilsilil)acetamida  
 30 (1,5 g) en cloruro de metileno anhidro (20 ml). A esta solu-

1 ción se añadió a  $-30^{\circ}\text{C}$  la solución de cloruro de metileno  
obtenida anteriormente, después de lo cual la mezcla se agi  
tó durante 2 horas de  $-5$  a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Después que se separó por  
destilación el cloruro de metileno a baja temperatura, se  
5 añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato  
de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de  
cloruro de sodio y se añadió agua (50 ml). La mezcla resul  
tante se ajustó a pH con una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se ajus  
10 tó a pH 1,5 se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con  
acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acua  
sa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.  
El disolvente se separó por destilación y el residuo se pul  
verizó con una mezcla de éter diisopropílico y éter. El pol  
15 vo se recogió por filtración y se secó dando ácido 7- $\overline{2}$ -me  
toxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido  $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce  
fem-4-carboxílico (isómero anti) (1,0 g). Este polvo (1,0 g)  
se puso en suspensión en agua (30 ml) y se disolvió ajus  
20 tando a pH 6 con una solución acuosa de bicarbonato de so  
dio. Después de eliminar el disolvente burbujeando nitróge  
no gaseoso, la solución acuosa se liofilizó dando 7- $\overline{2}$ -meto  
xiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido  $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce  
25 fem-4-carboxilato de sodio (isómero anti) (0,98 g).

Espectro I.R. (KBr)

1760, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ )

ppm 8,05 (1H, s)

5,76 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

30

- 1                    5,16 (1H, d, J=5Hz)  
                      4,14 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
                      4,10 (3H, s)  
                      4,02 (3H, s)
- 5                    3,52 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
                      3,45 (3H, s)  
                      3,24 (3H, s)

#### Referencia 4

10                    Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un método similar a la de la Referencia 3.

(1)                  Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

15                    1790, 1720, 1680 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

ppm                9,53 (1H, d, J=8Hz)  
                      8,27 (1H, s)  
                      5,83 (1H, dd, J=5,5, 8Hz)  
 20                    5,15 (1H, d, J=5,5Hz)  
                      4,30 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)  
                      4,00 (3H, s)  
                      3,93 (3H, s)  
                      3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)  
 25                    2,65 (3H, s)

(2)                  Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

30                    3400, 1775, 1670 cm<sup>-1</sup>

1

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,44 (1H, d; J=8Hz)

7,71 (1H, s)

6,40 (2H, s ancho)

5

5,77 (1H, dd, J=5,8Hz)

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

4,31 (2H, s ancho)

4,00 (3H, s)

3,95 (3H, s)

10

3,70 (2H, s ancho)

(3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3100, 1780, 1730, 1675  $cm^{-1}$ 

15

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,43 (1H, d, J=8Hz)

9,16 (2H, s ancho)

7,73 (1H, s)

5,82 (1H, dd, J=5,8Hz)

20

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

4,90 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

4,03 (3H, s)

3,60 (2H, s ancho)

2,07 (3H, s)

25

(4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 152°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3100, 1775, 1720, 1670, 1630  $cm^{-1}$ 

30

1	Espectro R.M.N. (d <sub>6</sub> -DMSO, $\zeta$ )
	ppm 12,63 (1H, s ancho)
	9,66 (1H, s)
	9,57 (1H, d, J=8Hz)
5	8,50 (1H, s)
	8,07 (1H, s)
	5,75 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,15 (1H, d, J=5Hz)
	4,27 (2H, ABq, J=13Hz)
10	4,00 (3H, s).
	3,70 (2H, s ancho)

(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

15	Espectro I.R. (Nujol)
	3350, 1780, 1726, 1680 cm <sup>-1</sup>
	Espectro R.M.N. (d <sub>6</sub> -DMSO, $\zeta$ )
	ppm 9,24 (1H, d, J=8Hz)
	7,36-7,10 } (4H, m)
20	7,00-6,74 }
	5,70 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,13 (1H, d, J=5Hz)
	4,34 (2H, ABq, J=13Hz)
	3,95 (6H, s)
25	3,72 (2H, ABq, J=17Hz)

Preparación de los compuestos de partida que han de emplearse para los Ejemplos y Referencias antes mencionados.

Preparación 1

30 Una mezcla de 3-cloro-4-hidroxiacetofenona (11,9 g), cloruro de benzoilo (9,35 g), carbonato de potasio

1 (14,5 g) y dimetilformamida (60 ml) se agitó durante 1 hora a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después que el disolvente se separó por destilación, el residuo (18 g) se recristalizó en etanol (160 ml) dando 3-cloro-4-benciloxiacetofenona (13,2 g) p. de f. 110 a 112°C.

#### Preparación 2

10 1) Se añadió dióxido de selenio en polvo (12,6 g) durante 10 minutos a una solución de 3-cloro-4-benciloxiacetofenona (19,7 g) en piridina anhidra (100 ml) con agitación a 100°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se separó por filtración el selenio que precipitaba y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (150 ml) y la solución se lavó con éter. La solución acuosa se acidificó con enfriamiento con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando el ácido 2-(3-cloro-4-benciloxifenil)glioxílico (15,9 g), p. de f. 134 a 135°C.

2) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 2-1).

25 (1) Acido 2-(3-nitro-4-benciloxifenil)glioxílico, p. de f. 161 a 164°C.

(2) Acido 2-(3-cloro-4-metoxifenil)glioxílico, p. de f. 81 a 82°C.

Espectro I.R. (Nujol)

30

2500-2600, 1715, 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$

1 (3) Acido 2-(3-mesilaminofenil)glioxílico, p. de f. 66 a 68°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3560, 3250, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

5 Preparación 3

1) Una mezcla del ácido 2-(3-nitro-4-benciloxifenil)glioxílico (30 g), ácido clorhídrico concentrado (90 ml) y ácido acético (120 ml) se agitó durante 3 horas a 100°C. A la mezcla de reacción se añadió bajo enfriamiento hielo-agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua-hielo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recristalizó en una mezcla de benceno:éter:éter de petróleo (2:1:4). Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con benceno y se secaron a presión reducida dando el ácido 2-(3-nitro-4-hidroxifenil)glioxílico (19,0 g), p. de f. 139 a 140,5°C.

15

2) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con una forma similar a la de la Preparación 3-1).

20 (1) Acido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico, p. de f. 114 a 116°C.

Preparación 4

25 El ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (3,32 g) y una solución en metanol 1N de hidroxilamina (45 ml) se llevaron a reflujo con agitación durante 25 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (70 ml). Una solución acuosa se lavó con éter, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se

30

1       secó y se trató con un carbón vegetal activado. El disolvente se separó por destilación dando ácido 2-hidroxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (2,9 g).

5                       Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1700  $\text{cm}^{-1}$

Preparación 5

10                   1) (a) Se añadió indicador de fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (5,5 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (65 ml) hasta que se cambió el color de la solución a rojo púrpura. Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una

15                   solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (9,85 g) al filtrado y la mezcla se

20                   llevó a reflujo durante 30 minutos. Después se separó por destilación el metanol a baja temperatura, se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio saturada al residuo. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter (300 ml). El extracto se secó sobre

25                   sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación a baja temperatura dando ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti).

30                   (b) Este material se disolvió en éter (60 ml) y se añadió gradualmente una solución de diazometano en éter enfriando con hielo hasta que el color de la mezcla se

1 transformó en amarillo. Inmediatamente se añadió ácido acé-  
tico y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicar-  
bonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro  
de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se  
5 separó por destilación dando un residuo aceitoso (10,8 g).  
El residuo aceitoso se sometió a cromatografía de columna  
sobre gel de sílice (165 g) empleando una mezcla de bence-  
no y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo.  
Primeramente se eluyó el eluato que contenía el isómero sin  
10 y el eluato se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-  
-(3-hidroxifenil)acetato de metilo aceitoso (isómero sin)  
(7,9 g). El aceite se dejó reposar dando cristales, p. de  
f. 39,5 a 40,5°C.

Espectro I.R. (Nujol)

15

3450, 1730  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 6,7 - 7,42 (4H, m)

3,98 (3H, s)

3,92 (3H, s)

20

Después que se eluyó el eluato que contenía el  
isómero sin, se eluyó a continuación el eluato que conte-  
nía isómero anti. Se recogió el eluato y se concentró dan-  
do 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetato de metilo (isó-  
mero anti) (1,5 g). Este material se recristalizó en una  
25 mezcla de benceno y éter de petróleo dando cristales, p. de  
f. 96 a 98°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1715  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

30

ppm 7,12 - 7,40 (1H, m)

1                            6,96 - 7,02 (3H, m)  
    3,99 (3H, s)  
    3,84 (3H, s)

5                            (c) Una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio  
(40 ml) se añadió con agitación a la temperatura ambiente  
a una suspensión de 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)aceta-  
to de metilo (isómero sin) (7,55 g) en agua (70 ml) y la  
mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente.  
La mezcla de reacción se ajustó a pH 6,5 con ácido clorhí-  
10                            drico al 10%, se sometió a salificación y se lavó con éter  
(60 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhí-  
drico concentrado y se extrajo una vez con 100 ml y dos  
veces con 60 ml de éter. El extracto se lavó dos veces con  
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 ml)  
15                            y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destila-  
ción el éter dando un aceite. Se añadió benceno y se sepa-  
ró (dos veces) dando cristales de ácido 2-metoxiimino-2-  
-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (6,44 g), p. de f.  
98 a 101°C (descomposición).

20                            Espectro I.R. (Nujol)  
    3370, 1720  $\text{cm}^{-1}$

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de  
sodio 2N (8 ml) con agitación a la temperatura ambiente  
a una solución de 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetato  
25                            de metilo (isómero anti) (1,56 g) en metanol (30 ml). Des-  
pués de agitar durante 3 horas a la misma temperatura se  
separó por destilación el metanol. Al residuo se añadió  
agua y la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se ajus-  
tó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a sali-  
30                            ficación y se extrajo con éter. El extracto se lavó con

1 una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre  
sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación dan-  
do cristales de ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acé-  
tico (isómero anti) (1,07 g). Los cristales se volvieron a  
5 cristalizar en una mezcla de éter de petróleo y éter dando  
cristales (0,7 g), p. de f. 99 a 101°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1690  $\text{cm}^{-1}$

(2) (a) Se añadió indicador de fenolftaleína (3  
10 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilami-  
na (3,7 g) en metanol anhidro (45 ml). A la solución se  
añadió gota a gota con agitación y a la temperatura ambien-  
te una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (39 ml)  
hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura.  
15 Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas  
porciones hasta que la solución se transformó en una solu-  
ción incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la  
temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de  
sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(4-hidro-  
20 xifenil)glioxílico (6,56 g) al filtrado y la mezcla se agi-  
tó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después que  
se separó el metanol por destilación a baja temperatura,  
se añadió al residuo una solución acuosa saturada de cloru-  
ro de sodio. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídri-  
co al 10%, se sometió a salificación y se extrajo con éter.  
25 El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se  
separó por destilación a baja temperatura dando el ácido  
2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)-acético (isómero sin).

(b) Este material se disolvió en éter (50 ml) y  
30 se le añadió gradualmente una solución de diazometano en

1 éter enfriando con hielo hasta que el color de la mezcla  
cambió a amarillo. Se añadió inmediatamente ácido acético  
y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio  
5 y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destila-  
ción el éter dando un residuo aceitoso (8 g). El residuo  
aceitoso se sometió a cromatografía en columna sobre gel  
de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de eti-  
lo (9:1) como disolvente de desarrollo dando 2-metoxiimino-  
10 -2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (isómero sin) (6,39 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1720  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 7,40 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

15 6,80 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

3,96 (3H, s)

3,92 (3H, s)

(c) Una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio  
(11 ml) se añadió con agitación a la temperatura ambiente  
20 en una solución de 2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetato  
de metilo (isómero sin) (2,1 g) en metanol (30 ml) y la mez-  
cla se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. La  
mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico  
al 10% y se separó el metanol. Al residuo se añadió agua y  
25 la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a pH 1  
con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a salificación y  
se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una  
solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre  
sulfato de magnesio. Se separó por destilación el acetato  
30 de etilo dando cristales de ácido 2-metoxiimino-2-(4-hidro-

1 xifenil)acético (isómero sin) (1,5 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1700  $\text{cm}^{-1}$

5 3) (a) Se añadió el indicador fenolftaleína (dos  
gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilami-  
na (2,74 g) en metanol anhidro (30 ml). A la solución se  
añadió gota a gota con agitación y a temperatura ambiente  
una solución en metanol 1N de metóxido de sodio hasta que  
el color de la solución cambió a rojo púrpura. Se le añadió  
10 clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones  
hasta que la solución se transformó en una solución incolo-  
ra. La mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura am-  
biente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó  
por filtración, se añadió ácido 2-(3-nitro-4-hidroxifenil)  
15 glioxílico (6,75 g) al filtrado y la mezcla se agitó duran-  
te 1 hora a la temperatura ambiente. Después de que se sepa-  
ró por destilación el metanol a 35°C, se añadió al residuo  
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla  
se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo  
20 con éter. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio.  
Se separó por destilación el éter a 35°C a presión reducida  
dando cristales amarillos de ácido 2-metoximinio-2-(3-nitro-  
-4-hidroxifenil)acético (una mezcla de isómeros sin y anti)  
(7 g).

25 (b) Este material se disolvió en una mezcla de  
tetrahidrofurano (15 ml) y éter (100 ml) y se añadió gra-  
dualmente una solución de diazometano en éter a la tempe-  
ratura ambiente hasta que el color de la mezcla se cambió  
a amarillo. Se añadió inmediatamente ácido acético y la  
30 mezcla se concentró hasta sequedad a 35°C a presión reduci-

1 da. El residuo se disolvió en un disolvente mixto de acetato de etilo y benceno (1:9) y se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando el mismo disolvente mixto que el disolvente de desarrollo. El eluato que contenía el isómero sin se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (isómero sin), (3,7 g), p. de f. 93 a 95°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1745, 1630, 1535, 1350  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 10,87 (1H, s)

8,22 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

7,86 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ )

7,20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

15

4,03 (3H, s)

3,95 (3H, s)

(c) Una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (14 ml) se añadió con agitación y a temperatura ambiente a una solución de 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (isómero sin) (3,5 g) en metanol (70 ml) y la mezcla se agitó durante 60 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a 40°C a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La solución se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% enfriando con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se volvió a extraer con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El extracto acuoso se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado enfriando con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua-hielo y se

20

25

30

1       secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se concentró  
hasta sequedad a 40°C a presión reducida dando cristales  
amarillos del ácido 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)  
acético (isómero sin) (3,2 g), p. de f. 142 a 143°C (des-  
5       composición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500-2600, 1710, 1630,  
1600, 1535, 1375  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\zeta$ )

10       ppm   10,67 (2H, s)  
          8,33 (1H, d, J=2Hz)  
          7,95 (1H, dd, J=2,8Hz)  
          7,22 (1H, d, J=8Hz)  
          4,13 (3H, s)

15       (4) (a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico (6,45 g) y el clorhidrato de O-metilhidroxilamina (2,74 g) de acuerdo con una forma similar a la de la Preparación 5-3) (a) dando aceite de ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acético (una  
20       mezcla de los isómeros sin y anti) (7 g).

(b) Se hicieron reaccionar el ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (7 g) y diazometano (1,5 g) y el producto se purificó por cromatografía en columna de acuerdo  
25       con un modo similar al de la Preparación 5-3) (b) dando cristales de 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)aceta-  
to de metilo (isómero sin) (3,0 g).

Espectro I.R. (Película)

3450, 1735, 1605, 1600  $\text{cm}^{-1}$

30       Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\zeta$ )

1	ppm	7,55 (1H, d, J=2Hz)
		7,37 (1H, dd, J=2,8Hz)
		6,95 (1H, d, J=8Hz)
		6,12 (1H, s)
5		3,97 (3H, s)
		3,91 (3H, s)

(o) Se trataron el 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acetato de metilo (isómero sin) (2,6 g) y una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10,6 ml) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-3)(c) dando el ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2,4 g), p. de f. 147 a 150°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3500, 2500-2600, 1745, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

	ppm	8,40 (2H, s ancho)
		7,65 (1H, d, J=2Hz)
		7,40 (1H, dd, J=2,8Hz)
20		7,00 (1H, d, J=8Hz)
		4,07 (3H, s)

5) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (2,0 g) y el clorhidrato de O-alilhidroxilamina (1,7 g) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-2) (a) dando aceite del ácido 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2,7 g).

Espectro I.R. (Película)

3350, 2550-2600, 1720, 1645, 1600  $\text{cm}^{-1}$

6) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico (2 g) y el clorhidrato de O-alilhi

1. droxilamina (1,1 g) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-2) (a) dando aceite del ácido 2-aliloximino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acético (isómero sin) (2,5 g):

Espectro I.R. (Película)

5 3450, 2600, 1730, 1700, 1650, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,5 - 10,5 (2H, s ancho)

7,52 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

7,42 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ )

10 7,12 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,0 (1H, m)

5,40 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

4,70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

15 7) Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glicólico (2,0 g), 0-t-butoxicarbonilmetilhidroxilamina (1,62 g) y metanol (20 ml) se ajustó a pH 5 a 6 añadiendo una solución 1N en metanol de metóxido de sodio y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio para ajustar el pH 7,0. La solución acuosa se lavó con éter, se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%, bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró hasta sequedad a presión reducida dando cristales de ácido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin). (2,6 g), p. de f. 116 a 118°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3250, 2600, 1735, 1690, 1670, 1610, 1590  $\text{cm}^{-1}$

1

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$  )

ppm 11,00 (2H, s ancho)  
7,50 (1H, d, J=2Hz)  
7,40 (1H, dd, J=2,8Hz)  
5 7,08 (1H, d, J=8Hz)  
4,68 (2H, s)  
1,45 (9H, s)

10

8) (a) Se añadió carbonato de potasio (49,7 g) y sulfato de dimetilo (45,4 g) a una solución de ácido 2-hidroxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de isómeros sin y anti) (18,1 g) en acetona anhidra (250 ml) y la mezcla se llevó a reflujo con agitación durante 8,5 horas. Después que se separó por destilación la acetona, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando aceite (24 g). El aceite se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando benceno como disolvente de desarrollo. Primeramente se eluyó el eluato que contenía isómero sin y el eluato se recogió y concentró proporcionando aceite de 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (isómero sin) (9,2 g).

15

20

25

Espectro I.R. (Película)

1738  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  )

ppm 7,47 - 6,77 (4H, m)  
4,00 (3H, s)  
3,92 (3H, s)  
30 3,82 (3H, s)

1 Después que se eluyó el eluato que contenía el isómero sin, se eluyó a continuación el eluato que contenía el isómero anti. El eluato se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (isómero anti) (3,9 g), p. de f. 66 a 68°C. Esta sustancia se re-  
5 cristalizó en éter de petróleo dando prismas, p. de f. 65 a 65,5°C.

Espectro I.R. (Nujol)

1720  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 7,14 - 7,44 (1H, m)

6,80 - 7,04 (3H, m)

4,02 (3H, s)

3,84 (3H, s)

15

3,76 (3H, s)

(b) Se trataron 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)-  
acetato de metilo (isómero sin) (1,6 g) y una solución  
acuosa 2N de hidróxido de sodio (4 ml) de acuerdo con un  
modo similar al de la Preparación 5-3)(c) dando aceite  
20 del ácido 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero  
sin) (1,23 g).

Espectro I.R. (Película)

1735  $\text{cm}^{-1}$

25

Se trataron 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)aceta-  
to de metilo (isómero anti) (1,6 g) y una solución acuosa  
2N de hidróxido de sodio (4 ml) de acuerdo con un modo si-  
milar al de la Preparación 5-3)(c) dando prismas incoloros  
de ácido 2-metoxi-imino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero  
anti) (1,3 g) p. de f. 97 a 98°C.

30

Espectro I.R. (Nujol)

1 1695  $\text{cm}^{-1}$

9)(a) Una solución de diazometano en éter se añadió a temperatura ambiente a una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (7 g) en éter anhidro (50 ml) hasta que el color de la mezcla cambió a amarillo. Se le añadió inmediatamente ácido acético y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a 35°C a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (120 g) empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. El primer eluato se recogió y concentró a 40°C a presión reducida dando aceite de 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetato de metilo (isómero sin) (3,1 g).

Espectro I.R. (Película)

15 2850, 1735, 1610, 1600, 1250  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 7,57 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )  
7,37 (1H, dd,  $J=2,8\text{ Hz}$ )  
6,87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
20 3,97 (3H, s)  
3,91 (3H, s)  
3,88 (3H, s)

(b) Se trataron 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-acetato de metilo (isómero sin) (2,7 g) y una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (10,6 ml) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-3)(c) dando cristales del ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acético (isómero sin) (2,6 g), p. de f. 133 a 135°C (descomposición).

30 Espectro I.R. (Nujol)

1 2500-2600, 1745, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 9,95 (1H, s ancho)  
7,72 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )  
5 7,50 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ )  
6,92 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
4,08 (3H, s)  
3,95 (3H, s)

10 10)(a) Una solución de bromuro de 2-bromopropioni-  
lo (25 g) en cloroformo anhidro (50 ml) se añadió gota a go-  
ta con agitación y enfriando con hielo a una solución de  
N,N-dimetilanilina (24 g) en t-butanol (11 g) y la mezcla  
se llevó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriamiento  
la mezcla de reacción se vertió en ácido sulfúrico 6N (150  
15 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó a su vez con  
ácido sulfúrico 6N, agua, una solución acuosa al 10% de car-  
bonato de potasio y agua y se secó sobre sulfato de magne-  
sio. El disolvente se separó por destilación dando aceite de  
2-bromo-propionato de t-butilo (21 g).

20 (b) Este aceite (21 g) se añadió con agitación a  
temperatura ambiente a una mezcla de N-hidroxiftalimida  
(16,3 g), trietilamina (24 g), dimetilformamida (20 ml) y  
sulfóxido de dimetilo (20 ml) y la mezcla resultante se agi-  
tó durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de  
25 reacción se vertió en agua (800 ml) y los materiales que  
precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con  
agua y se secaron dando 2-ftalimidoxipropionato de t-butilo  
(22,7 g).

30 (c) Este compuesto (22,7 g) se disolvió en cloruro  
de metileno (200 ml). Se añadió una solución de hidrato de

1 hidrazina al 10% (9 ml) en metanol (20 ml) y la mezcla se  
agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se disol-  
vieron los materiales que precipitaron añadiendo una solu-  
ción acuosa 5N de amoníaco y la capa acuosa se extrajo con  
5 cloruro de metileno. Se reunieron las dos capas de cloruro  
de metileno y se secaron sobre sulfato de magnesio. El di-  
solvente se separó por destilación a presión reducida dan-  
do aceite de O-(1-t-butoxicarboniletíl)hidroxilamina (13,5  
g).

10 Espectro I.R. (película)

3350, 3250, 1745  $\text{cm}^{-1}$

(d) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-  
-4-hidroxifenil)glioxílico (2,0 g) y O-(1-t-butoxicarbo-  
niletíl)hidroxilamina (3,2 g) de acuerdo con un modo simi-  
lar al de la Preparación 5-7) dando ácido 2-(1-t-butoxi-  
15 carboniletóxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isó-  
mero sin) (3,3 g), p. de f. 148 a 151°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 2500-2600, 1725, 1690, 1620, 1600  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,46 (1H, d, J=2Hz)

7,33 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,07 (1H, d, J=8Hz)

4,67 (1H, q, J=6Hz)

25 1,50 (12H, s)

11) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 go-  
tas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina  
(8,8 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió  
gota a gota con agitación a temperatura ambiente solución  
30 en metanol 1N de metóxido de sodio (105 ml) hasta que el

1 color de la solución cambió a rosa pálido. Se añadió clor-  
hidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones has-  
ta que la solución cambió a una solución incolora. El va-  
lor del pH de la solución era 8,0 a 8,5. La mezcla se agi-  
5 tó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de  
precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se  
añadió ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (16,6 g) al fil-  
trado y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura  
ambiente. Después que el metanol se separó por destilación  
10 a baja temperatura, se añadió agua al residuo. La mezcla  
se ajustó a pH 7 en una solución acuosa de bicarbonato de  
sodio, se lavó con éter, se ajustó a pH 1 con ácido clorhí-  
drico al 10%, se sometió a salificación y se extrajo con  
éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada  
15 de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.  
El éter se separó por destilación y la operación en la que  
se añadió benceno al residuo y se separó por destilación  
se repitió dos veces dando cristales del ácido 2-metoximi-  
no-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (14,8 g). Este  
20 compuesto se identificó con el compuesto obtenido en la  
Preparación 5-1)(c) por espectro I.R.

12) Una solución de ácido 2-(3-metoxifenil)glio-  
xílico (1,8 g) en una solución acuosa de bicarbonato de  
sodio se ajustó a pH 7,0. Por otro lado, una solución de  
25 clorhidrato de O-etilhidroxilamina (1,4 g) en agua (20 ml)  
se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio. Se reunieron  
las dos soluciones, se ajustó a pH 5,5 con ácido clorhídri-  
co al 10% y se agitó durante una noche a la temperatura am-  
biente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con bicar-  
bonato de sodio y se lavó con acetato de etilo. La capa acuo-  
30

1 sa se ajustó a pH 1,0 con ácido clorhídrico concentrado  
enfriando con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El  
extracto se lavó con agua-hielo y se secó sobre sulfato de  
5 magnésio. El disolvente se separó por destilación a presión  
reducida dando aceite del ácido 2-etoxiimino-2-(3-metoxife  
nil)acético (isómero sin) (2,2 g).

Espectro I.R. (Película)

2600, 1735, 1700, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

10 (13) Se obtuvieron los siguientes compuestos de  
acuerdo con modos similares a los de las Preparaciones 5-5)  
a 5-7) y 5-10) a 5-12).

(1) Acido 2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)  
acético (isómero sin), aceite.

Espectro I.R. (Película)

15 3450, 2250-2600, 1700-1720, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

(2) Acido 2-etoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético  
(isómero sin), aceite,

Espectro I.R. (Película).

3400, 2600, 1700-1730, 1605, 1600  $\text{cm}^{-1}$

20 (3) Acido 2-(3-hidroxi-4-bromobenciloxiimino)-2-  
-(4-hidroxifenil)acético (isómero sin), polvo  
incoloro.

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3200, 1700  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -ACETONA,  $\zeta$ )

ppm 6,68-8,05 (7H, m)

5,15 (2H, s)

(4) Acido 2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxife-  
nil)acético (isómero sin), polvo.

30 Espectro I.R. (Nujol)

- 1 1705  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm 6,7 - 7,7 (7H, m)  
5,28 (2H, s)
- 5 (5) Acido 2-aliloxiimino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero sin), aceite.  
Espectro I.R. (Película)  
3050-3100, 2600, 1730, 1645, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )
- 10 ppm 7,00-7,50 (4H, m)  
5,80-6,30 (1H, m)  
5,33 (2H, t,  $J=9\text{Hz}$ )  
4,70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )  
3,82 (3H, s)
- 15 (6) Acido 2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acético, (isómero sin), aceite amarillo pálido.  
Espectro I.R. (Película)  
3100, 2600, 1710-1730, 1645, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )
- 20 ppm 7,63 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )  
7,50 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ )  
7,23 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
5,9- 6,3 (1H, m)  
5,33 (2H, t,  $J=9\text{Hz}$ )
- 25 4,73 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )  
3,91 (3H, s)
- (7) Acido 2-feniltiometoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético (isómero sin), aceite.  
Espectro I.R. (Película)
- 30 3300, 1730  $\text{cm}^{-1}$

- 1 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )  
ppm: 6,8 - 7,7 (9H, m)  
5,54 (2H, s)
- (8) Acido 2-metoxiimino-2-(3-mesilaminofenil)-acético (isómero sin), p. de f. 128°C (descomposición).
- 5 Espectro I.R. (Nujol)  
3300, 1740  $\text{cm}^{-1}$
- (9) Acido 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin), p. de f. 115 a 116°C.
- 10 Espectro I.R. (Nujol)  
3400, 1725  $\text{cm}^{-1}$
- (10) Acido 2-metoxiimino-2-(4-dimetilamino-fenil)acético (isómero sin), p. de f. 88 a 89°C (descomposición).
- 15 Espectro I.R. (Nujol).  
2700 - 2100, 1720, 1660, 1612, 1590  $\text{cm}^{-1}$
- (14) Se añadió cloruro de acetilo (4,1 g) con agitación y enfriamiento con hielo a una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (5 g) en piridina (20 ml) y la mezcla se agitó durante 50 minutos
- 20 a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo, se ajustó a pH 2,1 y se extrajo tres veces con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó completamente a presión reducida dando el ácido 2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)acético
- 25 (isómero sin) (6,1 g).
- Espectro I.R. (Película)  
3500, 2950, 1760, 1735, 1605, 1575, 1485, 1440,  
1425, 1370  $\text{cm}^{-1}$
- 30 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

1 ppm 7,94 (1H, s)  
7,6- 7,0 (4H, m)  
4,05 (3H, s)  
2,30 (3H, s)

5 (15) Se añadió gota a gota isocianato de tricloroacetilo (70 ml) durante 6 minutos y a la temperatura ambiente a una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (40 g) en dioxano anhidro (200 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas  
10 a la temperatura ambiente. Se separó por destilación el dioxano y al residuo se añadió acetato de etilo (200 ml) y en pequeñas porciones agua (200 ml) enfriando con hielo. La mezcla que contenía 2-metoxiimino-2-(3-tricloroacetilcarbamoiloxifenil)acetato de tricloroacetilcarbamoilo se agitó  
15 durante 5 horas a la temperatura ambiente manteniendo el valor de pH de la mezcla de 6,0 a 6,4, añadiendo una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La mezcla resultante se lavó dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de  
20 acetato de etilo reunidos se lavaron dos veces con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración dando cristales incoloros del ácido 2-metoxiimino-2-  
25 -(3-carbamoiloxifenil)acético (isómero sin) (15 g), p. de f. 163°C (descomposición). Se obtuvo el mismo compuesto (5,4 g) de las aguas madres.

Espectro I.R. (Nujol)

30 3480, 3360, 1730, 1660  $\text{cm}^{-1}$

1 Espectro R.M.N. (d6-DMSO,  $\delta$ )

ppm 3,97 (3H, s)

7,16 (2H, s ancho)

7,1-7,7 (4H, m)

5 9,7 (1H, s ancho)

Preparación 6

1) Una solución de nitrito de sodio (12,4 g) en agua (150 ml) se añadió gota a gota con agitación de 5 a 7°C a una solución de 4-bromoacetoacetato de etilo (30 g) en ácido acético (200 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 10°C. Se añadió agua (200 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter (500 ml). El extracto se lavó dos veces con agua (200 ml) y con una solución acuosa de cloruro de sodio (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando cristales marrones amarillentos de 2-hidroxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (32,6 g).

Espectro I.R. (Película)

20 3350, 1740, 1710, 1620  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 8,75 (2H, s ancho)

4,35 (8H, m)

1,35 (6H, m)

25 2) Se añadió carbonato de potasio pulverizado (160 g) a una solución de 2-hidroxiiminoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (152 g) en acetona (500 ml). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (130 g) con agitación durante 1 hora a 45 a 50°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se separó por filtración un

30

1 material insoluble y el filtrado se concentró a presión re-  
ducida. El material insoluble filtrado se disolvió en agua  
(500 ml) y esta solución se añadió al residuo. La mezcla se  
5 extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). El extrac-  
to se lavó dos veces con agua (200 ml) y con una solución  
acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y se secó so-  
bre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por desti-  
lación a presión reducida y el residuo se destiló a presión  
reducida dando un aceite incoloro de 2-metoxiiminoacetoace-  
10 tato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (145,3 g)  
p. de eb. 55 a 64°C/0,5 mm de Hg.

Espectro I.R. (Película)

1745, 1695, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

15	ppm	4,33 (4H, q, J=8Hz)
		4,08 (3H, s)
		3,95 (3H, s)
		2,40 (3H, s)
		1,63 (3H, s)
20		1,33 (6H, t, J=8Hz)

3) Se añadió gota a gota bromo (100 g) durante  
40 minutos a reflujo a una solución de 2-metoxiiminoaceto-  
acetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti)  
(100 g) en una mezcla de tetracloruro de carbono (300 ml)  
25 y ácido acético (300 ml). La mezcla se agitó de 70 a 80°C  
hasta que cesó el desprendimiento de bromuro de hidrógeno.  
La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua (300 ml),  
con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solu-  
ción acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre  
30 sulfato de magnesio. La solución se trató con carbón vegetal.

1. activado (2 g) y se concentró a presión reducida dando 2-metoxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (120,8 g)

Espectro I.R. (Película)

5 1740, 1705, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 4,17-4,54 (8H, m)

4,15 (3H, s)

4,13 (3H, s)

10 1,33 (6H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

4) Una mezcla de dióxido de selenio (11,1 g), dioxano (250 ml) y agua (5 ml) se agitó durante 15 minutos de 110 a 115°C dando una solución amarilla. Se le añadió 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (26,4 g) con agitación a la misma temperatura. Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se decantó con calentamiento y se enfrió precipitando cristales amarillos. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con dioxano y éter y se secaron dando 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (23,5 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1718, 1682  $\text{cm}^{-1}$

5) Se añadió con agitación y a la temperatura ambiente 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (13,9 g) a una solución de hidróxido de sodio (5,0 g) en agua (150 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 0,5 con ácido clorhídrico concentrado precipitando cristales amarillos. Los cristales se recogieron por

1 filtración, se lavaron con agua y se secaron dando ácido  
2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (10,16 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1725, 1650  $\text{cm}^{-1}$

5 6) A una solución de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-  
acetato de etilo (14 g) en una mezcla de piridina (40 g)  
y cloruro de metileno (300 ml) se añadió gradualmente una  
solución en éter dietílico de cloroformiato de t-pentilo  
10 (70 ml) que contenía 0,35 moles de cloroformiato de t-pen-  
tilo durante 10 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$  con agitación, y la mezcla  
se agitó durante 2 horas a la misma temperatura y se agitó  
durante 0,5 horas más a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después de la reacción, la mez-  
cla de reacción se vertió en agua (200 ml) y a continuación  
se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con  
15 ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bicarbonato  
de sodio al 5% y a su vez agua y se secó a continuación so-  
bre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por desti-  
lación a partir de la capa orgánica dando aceite amarillo  
oscuro de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-  
acetato de etilo (12 g).

Espectro I.R. (líquido)

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

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 3,75 (2H, s)

25 6,75 (1H, s)

7) Se trataron 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-  
-tiazol-4-il)-acetato de etilo (0,3 g) y dióxido de sele-  
nio (0,11 g) de acuerdo con un modo similar al de la Prepa-  
ración 6-4) dando aceite pardo de 2-(2-t-pentiloxicarbonil-  
amino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (0,22 g)

30

1

Espectro I.R. (líquido)

1720, 1690 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 8,3 (1H, s)

5

8) Se trataron 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (2,8 g) y una solución de hidróxido de sodio (0,54 g) en agua (20 ml) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 6-5) dando un polvo pardo de ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (1,75 g).

10

Espectro I.R. (Nujol)

1730, 1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido,  $\delta$ )

ppm 8,4 (1H, s)

15

9) Una mezcla de 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (0,37 g), etanol (5 ml), agua (5 ml) y bisulfito de sodio (0,72 g) se agitó durante 12 horas a 65 a 70°C. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (10 ml) al residuo. La mezcla resultante se sometió a salificación y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró dando cristales amarillos de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilato de etilo (0,18 g), p. de f. 115 a 120°C.

20

25

Espectro I.R. (Nujol)

3420, 3250, 3120, 1730, 1665, 1612  $\text{cm}^{-1}$ 

30

10) Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (235 ml) durante 10 minutos con agitación y enfriando con hielo a una solución de 2-metoxiiminoacetoacetato de etilo (isómero sin) (500 g) en ácido acético (500 ml) y la mezcla

1 se agitó durante una noche bajo enfriamiento con agua. Se  
introdujo nitrógeno gaseoso en la mezcla de reacción duran-  
te 2 horas y la mezcla resultante se vertió en agua. (2,5  
l). Después de extraer con cloruro de metileno (500 ml) y  
5 dos veces con cloruro de metileno (200 ml) se reunieron los  
extractos. Los extractos reunidos se lavaron con una solu-  
ción acuosa saturada de cloruro de sodio, y se ajustaron a  
pH 6,5 añadiendo agua (800 ml) y bicarbonato de sodio. Se  
separó la capa de cloruro de metileno, se lavó con una so-  
lución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato  
10 de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando  
2-metoxiimino-4-cloroacetoacetato de etilo (isómero sin)  
(559 g).

Espectro I.R. (Película)

15 1735, 1705  $\text{cm}^{-1}$

Preparación 7

1) Una mezcla de 2-hidroxiimino-4-bromoacetoaceta-  
to de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (22,0  
g), tioacetamida (7,5 g) y benceno (100 ml) se llevó a re-  
flujo durante 3 horas. Después de enfriar se le añadió  
20 trietilamina (10 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se  
separó por filtración el material insoluble y el filtrado  
se concentró a presión reducida dando 2-hidroxiimino-2-(2-  
-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de los  
25 isómeros sin y anti) (8,6 g). Esta sustancia se sometió a  
cromatografía de columna sobre gel de sílice (80 g) emplean-  
do benceno como disolvente de desarrollo. Primeramente se  
eluyó el eluato que contenía isómero anti, se recogió y  
concentró dando 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-  
30 acetato de etilo (isómero anti) (2,5 g), p. de f. 90 a 92°C.

1

Espectro I.R. (Nujol)

1720  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5

ppm 12,55 (1H, s)

8,25 (1H, s)

4,27 (2H, q, J=7Hz)

2,63 (3H, s)

1,25 (3H, t, J=7Hz)

10

Después que se eluyó el eluato que contenía el isómero anti, se eluyó el eluato que contenía el isómero sin, se recogió y se concentró dando 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g), p. de f. 134 a 136°C.

15

Espectro I.R. (Nujol)

1720  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 11,81 (1H, s)

7,81 (1H, s)

4,35 (2H, q, J=7Hz)

20

2,70 (3H, s)

1,30 (3H, t, J=7Hz)

25

2) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,2 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución 1N en metanol de metóxido de sodio (60 ml) hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución cambió a una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de pre-

30

1 cipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se  
añadió ácido 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico  
(12,5 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo con agi-  
5 tación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió  
precipitando cristales. Los cristales se recogieron por  
filtración y se secaron dando ácido 2-hidroxiimino-2-(2-  
-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acético bruto (una mezcla de  
los isómeros sin y anti) (5,5 g). El filtrado se concentró  
10 hasta 1/4 en volumen y se le añadió éter. Se recogieron por  
filtración los cristales que precipitaron, se lavaron con  
éter y se secaron dando el mismo compuesto (8,78 g). Rendi-  
miento total (14,3 g).

3) Una mezcla de 2-hidroxiimino-4-bromoacetoaceta-  
to de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (2,4 g)  
15 y tiourea (0,76 g) en etanol (15 ml) se agitó durante una  
hora a 60°C. El etanol se separó por destilación a presión  
reducida y se le añadió agua al residuo. La mezcla resultan-  
te se ajustó a pH 1,0 y se lavó con acetato de etilo. La  
20 capa acuosa se ajustó a pH 4,5 con trietilamina y se extra-  
jo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con  
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó  
sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por des-  
tilación a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando una mezcla  
25 de acetato de etilo y benceno (1:3) como disolvente de desa-  
rrollo. Los eluatos que contenían el isómero sin se recogie-  
ron y concentraron dando 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tia-  
zol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,3 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 3200, 1725, 1620 cm<sup>-1</sup>

1 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm : 7,65 (1H, s)

5,33 (2H, s ancho)

4,40 (2H, q,  $J=7,5$  Hz)

5 1,38 (3H, t,  $J=7,5$  Hz)

Después de recogerse los eluatos que contenían los isómeros sin, los eluatos que contenían una mezcla de los isómeros sin y anti se recogieron y concentraron dando 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (0,3 g).

10

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3200, 1715, 1620  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm : 12,42 (1H, s ancho)

15

11,55 (1H, s)

7,52 (1H, s)

7,12 (4H, s ancho)

6,83 (1H, s)

4,23 (4H, m)

20

1,26 (6H, m)

4) Una solución de 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (1,1 g) en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (15 ml) se dejó reposar durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10% y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración, se lavó con acetona y se secó dando ácido 2-hidroxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (0,52 g), p. de f. 184 a 186°C (descomposición).

25

30

1 Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1670, 1530  $\text{cm}^{-1}$

Preparación 8

5 1) Se añadió tioacetamida (3,8 g) a una solución de 2-metoxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (12,6 g) en etanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 50°C. Se separó por destilación el etanol a presión reducida y se añadió agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a su vez con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (9,0 g).

15 2) Una mezcla de 2-metoxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (7,6 g), tiocarbamato de O-etilo (3,0 g) y dimetilacetamida (5 ml) se agitó durante 3 horas a 50°C. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destilación el acetato de etilo dando un residuo cristalino. El residuo se lavó con éter diisopropílico dando 2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (2,35 g).

20 Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1735, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 9,13 (1H, s ancho)

30

1  
6,37 (1H, s)  
4,40 (2H, q, J=6Hz)  
4,01 (3H, s)  
1,38 (3H, t, J=6Hz)

5 Se concentraron las aguas madres de éter diisopropílico y el residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (70 g) empleando como disolvente de desarrollo una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1). Se recogió el eluato que contenía el isómero sin y se concentró dando más del isómero sin, obtenido anteriormente (0,65 g). Rendimiento total (3,0 g). Después se empleó como disolvente de desarrollo una mezcla de benceno y acetato de etilo (5:1). El eluato que contenía el isómero anti se recogió y concentró dando 2-metoxiimino-2-(oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (0,26 g).  
10  
15

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 3200, 1720, 1690  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 9,90 (1H, s ancho)  
20 7,30 (1H, s)  
4,40 (2H, q, J=6Hz)  
4,03 (3H, s)  
1,38 (3H, t, J=6Hz)

3) Una solución de 2-metoxiimino-4-bromoacetato de etilo (una mezcla de los isómeros sin y anti) (17,4 g) y tiourea (5,4 g) en etanol (100 ml) se llevó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar y se enfrió en refrigerador precipitando cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron dando bromhidrato de 2-metoxiimino-2-(2-amino-  
25  
30

1 -1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (9,5 g).  
El filtrado y las aguas de lavado se pusieron juntos y se  
concentraron a presión reducida. Se añadió agua (100 ml)  
al residuo y la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se  
5 alcalinizó con una solución acuosa al 28% de amoníaco y se  
extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua  
y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se se-  
có sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por  
destilación a presión reducida dando una sustancia crista-  
10 lina de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato  
de etilo (isómero sin) (5,2 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

15 ppm 6,72 (1H, s)  
5,91 (2H, s ancho)  
4,38 (2H, q, J=7Hz)  
4,03 (3H, s)  
1,38 (3H, t, J=7Hz)

20 El bromhidrato de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-  
-tiazol-4-il)acetato de etilo antes obtenido (isómero anti)  
(9,5 g) se puso en suspensión en acetato de etilo (200 ml)  
y se le añadió trietilamina (4,0 g). Después de agitar du-  
rante 1 hora a la temperatura ambiente, se separó por fil-  
25 tración un material insoluble y el filtrado se concentró  
a presión reducida dando una sustancia cristalina de 2-me-  
toxiiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isó-  
mero anti) (6,15 g).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3450, 3250, 3150, 1730, 1620  $\text{cm}^{-1}$

1 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 7,50 (1H, s)

5,60 (2H, s ancho)

4,35 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )

5 4,08 (3H, s)

1,33 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

4) Se añadió el indicador fenoxiftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (1,25 g) en metanol anhidro (15 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a la temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (13 ml) hasta que el color de la solución se transformó en rojo púrpura. Se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar se separó por filtración cloruro de sodio, se añadió 2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (3,8 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo agitando durante 2 horas. Después que el metanol se separó por filtración, el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se separó por filtración un material insoluble y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. Se recogió el eluato que contenía el isómero sin y se concentró dando 2-metoxiimino-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (2,8 g):

30

Espectro I.R. (Nujol)

1725  $\text{cm}^{-1}$

1 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 6,76 (1H, s)  
4,44 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )  
4,04 (3H, s)  
5 3,04 (3H, s)  
1,37 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

5) Se puso en suspensión carbonato de potasio pulverizado (0,33 g) en una solución de 2-hidroxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g) en acetona (20 ml). Una solución de sulfato de dimetilo (0,3 g) en acetona (5 ml) se le añadió gota a gota con agitación a 40 a 45°C. Después de agitar durante 2 horas a la misma temperatura, se separó por filtración un material insoluble. El filtrado se concentró y se le añadió agua al residuo. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó a su vez con agua, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando un aceite amarillo pálido de 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g).

15 Espectro I.R. (Película)

1740, 1710, 1595  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

25 ppm 7,40 (1H, s)  
4,25 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )  
4,03 (3H, s)  
2,73 (3H, s)  
1,38 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

30 6) El ácido 2-hidroxiimino-2-(2-metilamino-1,3-

1 -tiazol-4-il)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti)  
(14,3 g) obtenidos en la Preparación 7-2) se puso en sus-  
pensión en acetona anhidra (300 ml). A la suspensión se añá-  
dió carbonato de potasio (22,8 g) y sulfato de dimetilo  
5 (20,8 g). La mezcla se llevó a reflujo con agitación duran-  
te 9 horas. Se separó por destilación la acetona de la mez-  
cla de reacción y se añadió agua al residuo. La mezcla re-  
sultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se la-  
vó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó  
10 sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por des-  
tilación dando aceite (13 g). El aceite se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. Primeramente se eluyó el eluato que contenía  
15 isómero anti, se recogió y se concentró. El aceite residual (2,4 g) se trituró con enfriamiento para cristalizar. Los cristales se recogieron por filtración añadiendo éter de petróleo para dar 2-metoxilimino-2-(2-mesilimino-3-metil-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetato de metilo (isómero anti)  
20 ti) (2,1 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1740 (cm<sup>-1</sup>)

Espectro R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, δ )

ppm 7,90 (1H, s)

4,10 (3H, s)

3,90 (3H, s)

3,47 (3H, s)

3,07 (3H, s)

25  
30 Después que se eluyó el eluato que contenía el isómero anti, se eluyó el eluato que contenía el isómero

1 sin, se recogió y concentró dando cristales de 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-2,3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetato de metilo (isómero sin) (5,5 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5

1740  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

10

ppm 6,72 (1H, s)

4,05 (3H, s)

3,92 (3H, s)

3,72 (3H, s)

3,01 (3H, s)

7) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 8-4). 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin).

15

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

20

ppm : 6,72 (1H, s)

5,91 (2H, s ancho)

4,38 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )

4,03 (3H, s)

1,38 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

25

8) Se agitó una mezcla de anhídrido acético (6,1 g) y ácido fórmico (2,8 g) durante 2 horas a 50°C. La mezcla resultante se enfrió y se añadió 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (4,6 g) a 15°C. Después que la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente, se le añadió agua enfriada (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con agua y a continuación con una

30

1 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que  
las aguas de lavado cambiaron a una solución débilmente al-  
calina. El extracto se lavó además con una solución acuosa  
saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de mag-  
5 nesio. El disolvente se separó por destilación y el residuo  
se lavó con éter diisopropílico, se recogió por filtración  
y se secó dando 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-  
-il)acetato de etilo (isómero sin) (4,22 g), p. de f. 122  
a 124°C (descomposición)

10

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1728, 1700  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 12,58 (1H, s ancho)

8,95 (1H, s)

15

7,17 (1H, s)

4,42 (2H, q,  $J=8\text{Hz}$ )

4,00 (3H, s)

1,37 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

20 9) Se añadió piridina (3 g) a una solución de  
2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo  
(isómero sin) (6,5 g) en una mezcla de acetato de etilo  
(60 ml) y dimetilformamida (20 ml). A la solución se aña-  
dió gota a gota con agitación a 4°C cloroformiato de etilo  
(8 g). Después de añadir agua (50 ml) a la mezcla de reac-  
25 ción, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y a con-  
tinuación con una solución acuosa saturada de cloruro de  
sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente  
se separó por destilación a presión reducida. El residuo  
se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice  
30 (120 g) empleando una mezcla de éter y éter de petróleo

1 (5:2) como eluyente dando 2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonil amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (5,4 g).

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

5 ppm 9,36 (1H, s ancho)  
7,10 (1H, s)  
4,00- 4,66 (4H, m)  
4,00 (3H, s)  
1,20 - 1,60 (6H, m)

10 10) Se añadió 2-metoxiimino-4-cloroacetoacetato de etilo (isómero sin) (50 g) durante 3 minutos con agitación y a la temperatura ambiente a una solución de tiourea (18,4 g) y acetato de sodio (19,8 g) en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (250 ml). Después de agitar durante 35  
15 minutos a 40 a 45°C, la mezcla de reacción se enfrió con hielo y se ajustó a pH 6,3 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 30  
20 minutos a la misma temperatura, se recogieron por filtración los precipitados, se lavaron con agua (200 ml) y a continuación con éter diisopropílico (100 ml), y se secaron dando cristales incoloros de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (37,8 g), p. de f. 161 a 162°C.

Espectro I.R. (Nujol)

25 3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

30 ppm 6,72 (1H, s)  
5,91 (2H, s ancho)  
4,38 (2H, q, J=7Hz)  
4,03 (3H, s)

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

11) Se hicieron reaccionar 2-hidroxiimino-2-(2-  
-metil-1,3-tiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero anti)  
(0,3 g) y sulfato de dimetilo (0,18 g) de acuerdo con un  
5 modo similar al de la Preparación 8-5) dando un aceite ama-  
rillo pálido de 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-  
acetato de etilo (isómero anti) (0,27 g).

Espectro I.R. (Película)

1750, 1605  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 8,07 (1H, s)

4,41 (2H, q, J=7Hz)

4,13 (3H, s)

2,75 (3H, s)

15 1,40 (3H, t, J=7Hz)

12) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo  
con un modo similar al de la Preparación 8-8).

2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetato de  
etilo (isómero anti), p. de f. 96 a 99°C (descomposición).

20 Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1740, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 11,20 (1H, s ancho)

8,60 (1H, s),

25 7,90 (1H, s)

4,32 (2H, q, J=8Hz)

4,13 (3H, s)

1,32 (3H, t, J=8Hz)

Preparación 9

30 1) Se añadió etanol (10 ml) a una suspensión de

1 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo  
(isómero sin) (2,2 g) en una solución acuosa 1N de hidró-  
xido de sodio (12 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas  
a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a  
5 pH 7,0 con ácido clorhídrico al 10% y el etanol se separó  
por destilación a presión reducida. La solución acuosa re-  
sidual se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 2,8  
con ácido clorhídrico al 10% y se agitó bajo enfriamiento  
con hielo para precipitar cristales. Los cristales se reco-  
10 gieron por filtración, se lavaron con acetona y se recrís-  
talizaron en etanol dando agujas incoloras de ácido 2-meto-  
xiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)  
(1,1 g).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3150, 1670, 1610, 1585  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,20 (2H, s ancho)

6,85 (1H, s)

3,83 (3H, s)

20 2) Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido  
de sodio (1,5 ml) a una solución de 2-metoxiimino-2-(2-me-  
til-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,3 g)  
en etanol (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante  
2 horas a 40°C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0  
25 con ácido clorhídrico al 10%, se concentró a presión redu-  
cida, se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10% y se  
extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua  
y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se  
secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó  
30 por destilación dando una sustancia cristalina del ácido

1 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,14 g).

Espectro I.R. (Nujol)

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

5 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,80 (1H, s)

3,85 (3H, s)

2,62 (3H, s)

10 3) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con modos similares a los de las Preparaciones 9-1 a 9-2).

(1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

15 3250, 1710, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 10,61 (1H, s ancho)

6,73 (1H, s)

3,95 (3H, s)

20 (2) Acido 2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1720  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

25 ppm 7,17 (1H, s)

3,93 (3H, s)

3,02 (3H, s)

30 (3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)

- 1 Espectro I.R. (Nujol)  
1730  $\text{cm}^{-1}$
- (4) Ácido 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin), p. de f. 152°C  
(descomposición).
- 5 Espectro I.R. (Nujol)  
3200; 2800-2100, 1950, 1600  $\text{cm}^{-1}$
- Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )
- ppm 8,60 (1H, s)
- 10 7,62 (1H, s)
- 3,98 (1H, s)
- (5) Ácido 2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).
- Espectro I.R. (Nujol)
- 15 3200, 1730, 1710, 1690, 1570  $\text{cm}^{-1}$
- Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )
- ppm 12,16 (1H, s ancho)
- 7,50 (1H, s)
- 7,20 (1H, s ancho)
- 20 4,25 (2H, q, J=7Hz)
- 3,93 (3H, s)
- 1,25 (3H, t, J=7Hz)
- 4) Se añadió piridina (5 ml) a una suspensión del ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (2,0 g) en acetato de etilo (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de anhídrido de bis(2,2,2-trifluoroacético) (2,5 g) en acetato de etilo (3 ml) con agitación a 5 a 7°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 3 a 5°C. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción y se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo ade-
- 25
- 30

1 más con acetato de etilo y se reunieron las dos capas de acetato de etilo, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando el ácido 2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,72 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1725, 1590  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,68 (1H, s)

3,91 (3H, s)

5) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 9-4).

15

Acido 2-metoxiimino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin), p. de f. 184 a 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 3050, 1695, 1600  $\text{cm}^{-1}$

20

6) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-alil-hidroxilamina (0,84 g) en metanol anhidro (10 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución 1N en metanol de metóxido de sodio (6 ml) hasta que el color de la solución cambió a rosa pálido. Se le añadió en pequeñas porciones clorhidrato de O-alilhidroxilamina hasta que la solución cambió a una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio, se separó por filtración, se añadió al filtrado ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (2,0 g) y la mezcla se

25  
30

1 agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después  
se separó por destilación el metanol a baja temperatura,  
el residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidró-  
xido de sodio. La solución se lavó con éter y se añadió  
5 acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido  
fosfórico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto  
se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se  
secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destilación  
el acetato de etilo y el residuo se lavó con éter diisopro-  
pílico, se recogió por filtración y se secó dando ácido  
10 2-aliloxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-  
-il)acético (isómero sin) (1,62 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1712  $\text{cm}^{-1}$

15 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,40 (1H, s)

6,24 -5,76 (1H, m)

5,26 (2H, dd, J=9, 10Hz)

4,65 (2H, d, J=5Hz)

20 1,78 (2H, q, J=8Hz)

1,44 (6H, s)

0,88 (3H, t, J=8Hz)

7) Se obtuvieron los compuestos siguientes de  
acuerdo con un modo similar al de la Preparación 9-6).

25 (1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonil  
amino-1,3-tiazol-4-il) (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1712  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30 ppm 7,40 (1H, s)

1. 3,88 (3H, s)  
1,77 (2H, q, J=8Hz)  
1,44 (6H, s)  
0,88 (3H, t, J=8Hz)
- 5 (2) Acido 2-aliloxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).  
Espectro I.R. (Nujol)  
3150, 1710, 1650  $\text{cm}^{-1}$
- 10 (3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).  
Espectro I.R. (Nujol)  
3150, 1670, 1610, 1585  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm 7,20 (2H, s ancho)  
6,85 (1H, s)  
3,83 (3H, s)
- 15 8) Se disolvió el bromhidrato de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (15,5 g) en una solución de hidróxido de sodio (4,4 g) en agua (150 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se separó por filtración un material insoluble y el filtrado se ajustó a pH 5,0 para precipitar cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron dando el ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti) (8,0 g).
- 25 Espectro I.R. (Nujol)  
3150, 1655, 1595, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )  
ppm 7,53 (1H, s)  
7,23 (2H, s ancho)  
3,99 (3H, s)
- 30

1

9) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 9-8).

(1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti).

5

Espectro I.R. (Nujol)

1730, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 8,10 (1H, s)

4,00 (3H, s)

2,65 (3H, s)

10

(2) Acido 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol).

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

15

(3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti), p. de f. 156 a 158°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 2700 - 2100, 1690, 1590, 1560  $\text{cm}^{-1}$

20

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 8,05 (1H, s)

4,02 (3H, s)

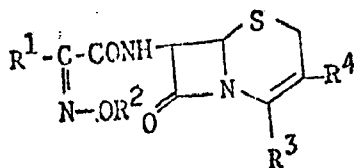
1

## REIVINDICACIONES

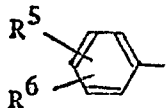
5

1ª.- Un procedimiento para preparar el isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico sustituido en las posiciones 3 y 7 de la fórmula:

10

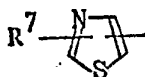


en la que R<sup>1</sup> es un grupo de la fórmula:



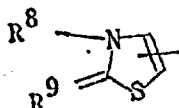
15

en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, nitro hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi y R<sup>6</sup> es hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, acilamino o di-alcoholo(inferior)amino; un grupo de la fórmula:



20

en la que R<sup>7</sup> es amino, amino protegido, hidroxilo o alcoholo inferior; o un grupo de la fórmula:

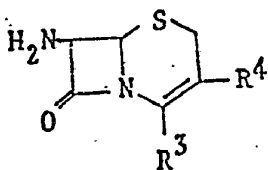


25

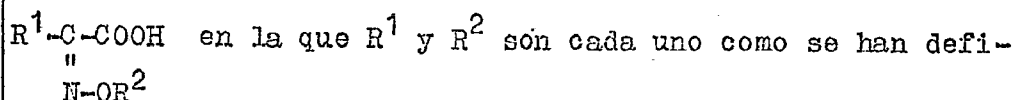
en la que R<sup>8</sup> es alcoholo inferior y R<sup>9</sup> es imino, imino protegido u oxo; R<sup>2</sup> es un grupo hidrocarbonado alifático que puede tener sustituyente(s) adecuado(s); R<sup>3</sup> es carboxi o carboxi protegido; y R<sup>4</sup> es aciloximetilo, hidroximetilo, formilo o un grupo tiometilo heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecuado(s); o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos formando -COOCH<sub>2</sub>-, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

30

1



5 en la que  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno como se han definido antes, o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus sales, con un ácido acético sustituido de la fórmula:



10 nido antes, o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una de sus sales.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación.

15

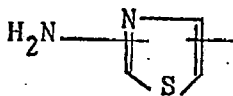
3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2ª, en el que el agente de condensación es un reactivo de Wilsmeier.

20

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de Wilsmeier producido por la reacción de oxicloloruro de fósforo con dimetilformamida, y en condiciones casi neutras.

25

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4ª, en el que  $R^1$  es un grupo de la fórmula:



30

y la reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de

5 -Vilsmeier producido por la reacción de oxiclورو de fósforo con dimetilformamida, y en condiciones casi neutras, en el que se emplean más de dos equivalentes molares de oxiclورو de fósforo por cada cantidad del ácido acético sustituido y de dimetilformamida.

6a.- Un procedimiento para preparar el isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico sustituido en las posiciones 3 y 7.

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

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

Madrid, 12.ABR.1978

P.A.

15

**Alberto de Elzaburo**  
Per Poder,

