



19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	463.036	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		7-10-1977	

363.036

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
42057/76	8-10-1976	Gran Bretaña

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

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO 3-CEFFEM-4-CARBOXILICO DISUSTITUIDOS EN LAS POSICIONES 3 y 7"

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File: 1743)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Takao Takaya, Hisashi Takasugi, Toshiyuki Chiba y Zenzaburo Tozuka

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-67.031)

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7, y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Más particularmente, se refiere a nuevos compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7 y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen actividades antimicrobianas, y a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a un método para usarlos terapéuticamente para el tratamiento de enfermedades infecciosas en seres humanos y animales.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son altamente activos contra un número de microorganismos patógenos.

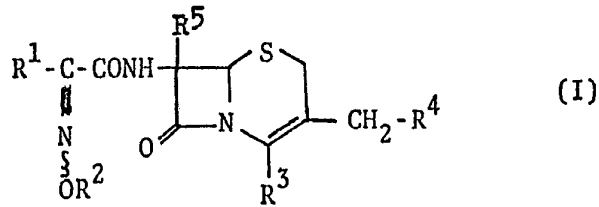
Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para la preparación de compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingredientes activos, dichos compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método de tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas en seres humanos y animales.

Los compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7 objeto de la invención son nuevos y pueden representarse por la fórmula general (I) siguiente

5



10

en la que

$R^1$  es tiadiazolilo o isotiazolilo, cada uno de los cuales puede tener sustituyente(s) adecuado(s):

$R^2$  es hidrógeno o alcoholo inferior;

$R^3$  es carboxi o carboxi protegido;

15

$R^4$  es hidrógeno, aciloxi o un grupo tio heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecuado(s), y

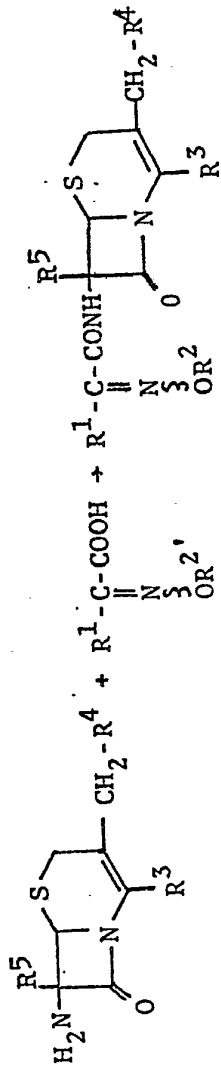
$R^5$  es hidrógeno o alcoxi inferior.

20

Los compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7 (I) pueden prepararse por procedimientos convencionales aplicados en el campo de las cefalosporinas, tal como se ilustran en el siguiente esquema.

Procedimiento 1

25



(II)

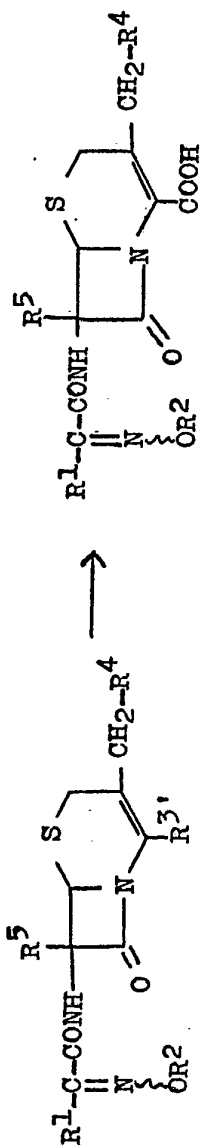
o su derivado reactivo en  
 el grupo amino o una sal  
 del mismo.

(III)

o su derivado reactivo-  
 vo en el grupo carboxi  
 o una sal del mismo

(I)

o una sal del mismo

Procedimiento 2

(IV)

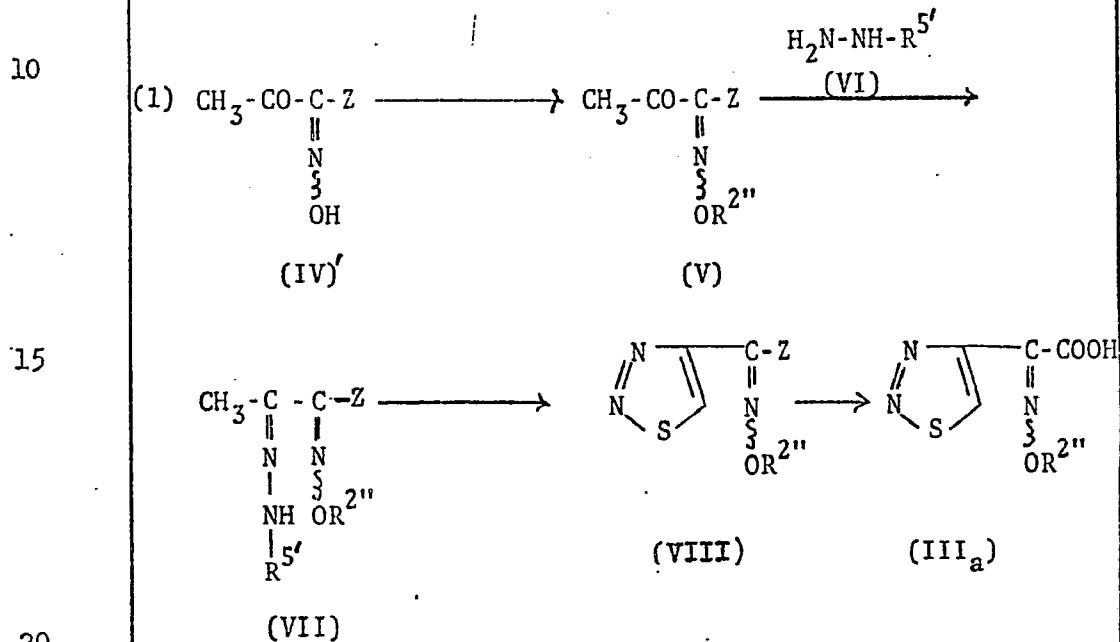
o una sal del mismo

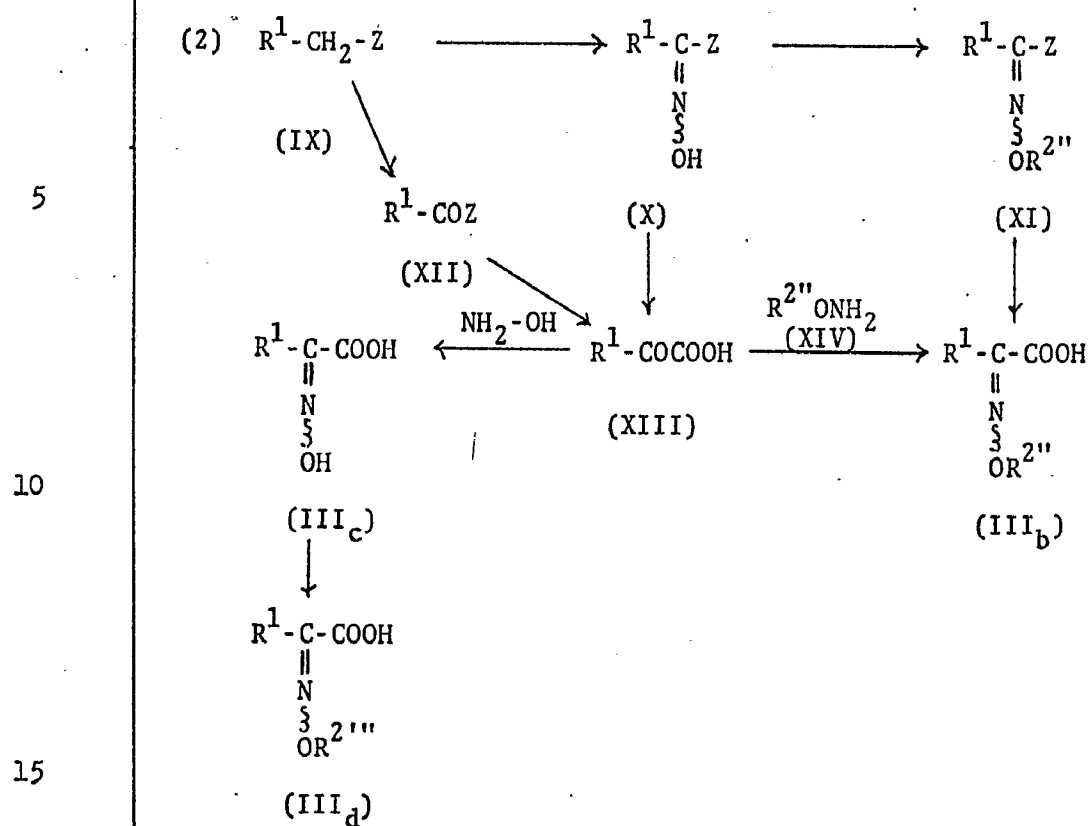
(Ia)

o una sal del mismo

donde 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>2'</sup> es hidrógeno, alcohol inferior o un grupo protector de hidroxilo; y R<sup>3'</sup> es carboxi protegido.

Los compuestos (III) y (IV) de partida son nuevos y pueden prepararse por los procedimientos ilustrados en el siguiente esquema.





donde  $R^1$  es como se ha definido antes:

$R^{2''}$  es alcoholo inferior;

20  $R^{2'''}$  es un grupo protector de hidroxii;

$R^{5'}$  es un grupo protector de amino, 'y

Z es carboxi protegido.

El compuesto (IV) de partida puede prepararse por el Procedimiento 1 ilustrado anteriormente.

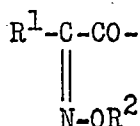
25

En la presente invención, con respecto a los compuestos objeto (I) y (Ia), los compuestos de partida (III), (IIIa)-(IIIId) y (IV), y los demás compuestos (IV'), (V), (VII), (VIII), (X) y (XI), ha de entenderse que todos ellos comprenden el isómero sin, el isómero anti, y una mezcla de ellos. Y, en cuanto a los compuestos objeto (I) y

30

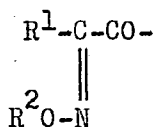
(Ia), el isómero sin de los mismos significa un isómero geométrico que tiene el grupo representado por la fórmula siguiente:

5



y el isómero anti significa el otro isómero geométrico que tiene el grupo de fórmula

10



donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido antes.

15

Además, en cuanto a los compuestos de partida y los demás compuestos, sus isómeros sin y anti están también representados por la misma configuración geométrica que la del compuesto objeto de la invención, respectivamente.

20

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3,7 (I), objetos de la invención, son sales convencionales no tóxicas, y pueden incluir una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (por ej. sal de sodio, sal de potasio, etc), y una sal de metal alcalino térreo (por ej. sal de calcio, sal de magnesio, etc.), sal de amonio, una sal de amina orgánica (por ej. sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilediamina, sal de dietanolamina, etc), una sal de ácido orgánico (por ej. maleato, lactato, tartrato, metanosulfonato,

30

bencenosulfonato, toluensulfonato, etc), una sal de ácido inorgánico (por ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc) o una sal con un aminoácido (por ej. arginina, ácido aspártico, lisina, ácido glutámico, etc) y similares.

En lo anterior y en la posterior descripción de la presente memoria descriptiva, se explican con detalle como sigue ejemplos e ilustraciones adecuadas de las varias definiciones a incluir dentro del alcance de la invención.

La expresión "inferior" significa 1 a 6 átomos de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

Los tiadiazolilos adecuados pueden incluir 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo.

Los tiadiazolilo e isotiazolilo citados como  $R^1$  pueden tener uno o dos sustituyentes adecuados, tales como alcoholo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, amino protegido o similares.

El amino protegido adecuado puede incluir un acilamino, y un amino protegido por un grupo protector convencional distinto del grupo acilo tal como bencilo difenilmetilo, tritilo o similares.

El alcoholo inferior adecuado puede incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, y preferiblemente uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente uno con 1 a 2 átomos de carbono.

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

El carboxilo protegido adecuado puede incluir el carboxilo esterificado, en el que dicho éster puede ser un éster de alcohol inferior (por ej. éster de metilo, éster de etilo, éster de propilo, éster de isopropilo, éster de butilo, éster de isobutilo, éster de terc-butilo, éster de pentilo, éster de terc-pentilo, éster de hexilo, éster de 1-ciclopropiletilo, etc.); éster de alqueno inferior (por ej. éster de vinilo, éster de alilo, etc); éster de alquino inferior (por ej. éster de etinilo, éster de propinilo, etc); éster de mono (ó di o tri)haloalcohol inferior (por ej. éster de 2-yodoetilo, éster de 2,2,2-tricloroetilo, etc); éster de alcanol(inferior)oxi-alcohol inferior (por ej. éster de acetoximetilo, éster de propioniloximetilo, éster de butiriloximetilo, éster de valeriloximetilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de 2-acetoxietilo, éster de 2-propioniloxietilo, etc); éster de alcanosulfonol inferior-alcohol inferior (por ej. éster de 2-mesiletilo, etc.); éster de alcohol inferior, preferiblemente éster de mono (o di ó tri)fenil-alcohol inferior, que puede tener uno o más sustituyentes adecuados (por ej. éster de bencilo, éster de 4-metoxibencilo, éster de 4-nitrobencilo, éster de fenetilo, éster de tritilo, éster de difenilmetilo, éster de difeniletilo, éster de bis(metoxifenil)metilo, éster de 3,4-dimetoxibencilo, éster de 4-hidroxi-3,5-diterc-butilbencilo, etc); éster de arilo que puede tener uno ó más sustituyentes adecuados (por ej. éster de fenilo, éster de toluilo, éster de terc-butilfenilo, éster de xililo, éster de mesitilo, éster de cumenilo, etc), y similares.

Un ejemplo preferible de carboxi protegido puede ser, más concretamente, alcoxicarbonilo inferior que

tiene de 2 a 7 átomos de carbono (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, etc), y preferiblemente uno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; o difenil-alcoxi inferior-carbonilo que tiene de 14 a 19 átomos de carbono (por ej. difenilmetoxicarbonilo, difeniletoxicarbonilo, etc) y preferiblemente uno que tiene de 14 a 16 átomos de carbono.

El radical acilo adecuado en las expresiones "acilamino" y "aciloxi" citadas anteriormente puede incluir carbamoilo en el que la función amino puede estar protegida, grupo acilo alifático y grupo acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico. Y ejemplos adecuados de dicho acilo pueden ser alcanilo inferior (por ej. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc) y preferiblemente uno que tenga de 1 a 3 átomos de carbono; alcoxicarbonilo inferior (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc), y preferiblemente uno que tenga 2 a 5 átomos de carbono; alcanosulfonilo inferior (por ej. mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc); arenosulfonilo (por ej. bencenosulfonilo, tosilo, etc); aroilo (por ej. benzoilo, toluoilo, naftoilo, ftaloilo, indancarbonilo, etc); aralcanilo inferior (por ej. fenilacetilo, etc), y similares. El res-

to acilo, como se ha indicado antes, puede tener uno o dos sustituyentes adecuados, tales como halógeno (por ej. cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi inferior (por ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc),  
5 alcoholo inferior (por ej, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc), alqueno inferior (por ej. vinilo, alilo, etc), arilo (por ej. fenilo, toluilo, etc) o similares.

Ejemplos adecuados del acilo que tiene tales sustituyentes pueden ser preferiblemente haloalcanoilo inferior (por ej. cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), y más preferiblemente uno que tiene 2 a 3 átomos de carbono, y similares. Un grupo protector adecuado para el amino en el anterior radical acilo (por ej. carbamoilo) puede ser preferiblemente,  
10 por ejemplo acilo tal como haloalcanoilo inferior (por ej. cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc) o similar.

Un radical heterocíclico adecuado en la expresión "un grupo tiheterocíclico que puede tener sustituyentes adecuados" significa un grupo heterocíclico saturado o no saturado, monocíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo, tal como un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno y similares.

Y un grupo heterocíclico especialmente preferible puede ser un grupo heterocíclico tal como un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por  
25  
30

ej. 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc), tetrazolilo (por ej. 1H-tetrazolilo, 2H, tetrazolilo, etc), etc;

5 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazilo, etc;

10 grupo heterocíclico no saturado condensado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc;

15 grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, (por ej. 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc);

20 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, etc;

25 grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc;

30 grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo (por ej. 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc), etc;

35 grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos

de nitrógeno, por ejemplo tiazolidinilo, etc;

grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo tienilo, etc;

5 grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc, y similares;

10 donde dicho grupo heterocíclico puede tener uno o dos sustituyentes adecuados, tal como alcoholo inferior (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc); alqueni lo inferior (por ej vinilo, alilo, butenilo, etc); arilo (por ej. fenilo, toluilo, etc); halógeno (por ej. cloro, bromo, yodo o flúor), amino; di-alcoholo inferior-amino-  
15 -alcoholo inferior (por ej. dimetilaminometilo, dimetilami noetilo, dietilaminopropilo, dietilaminobutilo, etc), o similares.

20 "Grupos protectores de hidroxilo y de amino" adecuados pueden ser preferiblemente el radical acilo ilustrado anteriormente, respectivamente.

Los "alcoxi inferiores" adecuados pueden incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares, preferible-  
25 mente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 2 átomos de carbono.

Las realizaciones preferidas del compuesto (I) objeto de la invención son las siguientes.

30 La realización preferida de  $R^1$  es tiadiazolilo (más preferiblemente 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazoli

lo, 1,3,4-tiadiazolilo, etc), que pueden tener alcoholo inferior (preferiblemente metilo, etilo, etc), o bien isotiazolilo;

La realización preferida de  $R^2$  es hidrógeno o alcoholo inferior (preferiblemente metilo, etilo, etc);

la realización preferida de  $R^3$  es carboxi o difenil-alcoxi inferior-carbonilo;

la realización preferida de  $R^4$  es hidrógeno, aciloxi (preferiblemente alcanoiloxi inferior, por ej. acetoxi, etc, o carbamoiloxi), tiadiazoliltio (más preferiblemente 1,3,4-tiadiazoliltio) que pueden tener alcoholo inferior (preferiblemente metilo, etilo, etc) o tetrazoliltio (más preferiblemente 1H-tetrazoliltio) que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente metilo, etilo, etc) o di-alcoholo inferior-amino-alcoholo inferior;

y la realización preferida de  $R^5$  es hidrógeno o alcoxi inferior (preferiblemente metoxi, etc).

Los procedimientos para preparar los compuestos (I) y (Ia) objeto se explican con detalle en lo que sigue.

#### Procedimiento 1

El compuesto objeto (I) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (II) o su derivado reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo, y en el caso en que el compuestos resultante tenga un grupo protector sobre el hidroxilo en su grupo hidroxilimino, someter el compuesto resultante a una reacción de eliminación de dicho grupo protector para dar el compuesto (I) en el que  $R^2$  es hidrógeno.

Un derivado reactivo adecuado en el grupo amino

del compuesto (II) puede incluir su derivado de imino de tipo de base de Schiff o su derivado de tipo de enamina tautómera, formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto de carbonilo (por ej. aldehído, cetona, etc);

5

isocianato;

un derivado de sililo formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto de sililo, por ej. bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida, etc;

10

un derivado formado por reacción del compuesto (II) con tricloruro de fósforo o fosgeno, y similares

Una sal adecuada del compuesto (II) puede incluir una sal de adición de ácido tal como una sal de ácido orgánico (por ej. acetato, maleato, tartrato, benceno sulfonato, toluensulfonato, etc) o una sal de ácido inorgánico (por ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc);

15

una sal de metal (por ej. sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, etc);

20

sal de amonio; una sal de amina orgánica (por ej. sal de trietilamina, sal de dicitclohexilamina, etc), y similares.

Los derivados reactivos adecuados en el grupo carboxi del compuesto (III) pueden incluir un halogenuro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. El ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido;

25

una azida de ácido;

un anhídrido mixto de ácido con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (por ej. ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc), ácido

30

dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido alifático carboxílico (por ej. ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético, etc), ó ácido aromático carboxílico (por ej. ácido benzoico, etc);

un anhídrido de ácido simétrico;

una amida activada con imidazol, imidazol sustituido en 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol;

un éster activado (por ej. éster de cianometilo, éster de metoximetilo, éster de di-metiliminometilo,  $(\text{CH}_3)_2\overset{\dagger}{\text{N}} = \text{CH} -$ ), éster de vinilo, éster de propargilo, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de triclorofenilo, éster de pentaclorofenilo, éster de mesil-fenilo, éster de fenilazofenilo, tioéster de fenilo, tioéster de p-nitrofenilo, tioéster de p-cresilo, tioéster de carboximetilo, éster de piranilo, éster de piridilo, éster de piperidilo, tioéster de 8-quinolilo, o un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida o 1-hidroxi-6-cloro-1H-benzotriazol, y similares. Estos derivados reactivos pueden seleccionarse opcionalmente de entre ellos según la clase del compuesto (III) a usar.

Las sales del compuesto (III) pueden ser sales con una base inorgánica tal como sales de metales alcalinos (por ej. sal de sodio o de potasio) o una sal de metal alcalino-térreo (por ej. sal de calcio o de magnesio), una sal con una base orgánica, tal como trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, o similares.

La reacción del compuesto (II) con el compuesto

(III) se efectúa usualmente 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 perjudique a la reacción. Entre estos disolventes, pueden usarse disolventes hidrófilos en una mezcla con agua.

Cuando el compuesto (III) se usa en forma de ácido libre o en su forma de sal en la reacción, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un agente de condensación convencional, tal como un compuesto de carbodiimida (por ej. N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, etc), N,N'-carbonil-bis(2-metilimidazol), pentametilencetona-N-ciclohexilimina, difenilcetena-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de N-etil bencisoxazolio, N-etil-5-fenil-isoxazolio-3'-sulfonato, 1-(p-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-1H-benzotriazol, reactivo de Vilsmeier, por ej. cloruro de (clorometileno)dimetilamonio, un compuesto formado por reacción de dimetilformamida con oxiclорuro de fósforo, etc, o similares.

La reacción puede efectuarse también en presencia de una base inorgánica u orgánica, tal como un bicarbonato de metal alcalino, carbonato de metal alcalino,

5 tri-alcohilo inferior-amina, piridina, N-alcohilo inferior-morfolina, N,N-dialcohilo inferior-bencilamina, N,N-di-alcohilo inferior-anilina, o similares. Cuando la base o el agente de condensación es un líquido, puede usarse además como disolvente. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente con enfriamiento o a temperatura ambiente.

10 En la presente reacción, aunque se usa el compuesto (III) en el que  $R^{2'}$  es un grupo protector de hidroxí como compuesto de partida, ocasionalmente el compuesto objeto (I) en el que  $R^2$  es hidrógeno puede aislarse de la mezcla de reacción, dependiendo ésto de la clase del grupo protector de hidroxí, de las condiciones de reacción, y otras cosas similares.

15 En el caso en que el compuesto resultante obtenido por este procedimiento tenga un grupo protector de hidroxí sobre el hidroxí de su grupo hidroxíimino, dicho grupo protector se elimina por un método convencional (por ej. hidrólisis, etc) para dar el compuesto (I) en el que  $R^2$  es hidrógeno.

20 Es decir, por ejemplo, la eliminación del grupo protector citado se efectúa usualmente por un método en que se emplea un ácido (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, etc) o una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (por ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc), un bicarbonato de metal alcalino (por ej. bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc) o un carbonato de metal alcalino (por ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc), una base orgánica tal como

30

5 un alcóxido de metal alcalino (por ej. metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc), una trialcóhilamina (por ej. trimetilamina, tretimilamina, etc), trietanolamina, N,N-di-  
10 metilanilina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina, o piridina; y una reacción de eliminación usando gel de sílice, alúmina básica o ácida, resina de cambio de iones básica o ácida, tiourea, ácido trifluoroacético/anisoí, cobre/dimetilformamida, zinc/dimetilformamida, zinc/ácido acético, zinc/ácido fórmico, ácido trifluoroacético/zinc, etc. La presente reacción de eliminación se efectúa usualmente en agua, un disolvente hidrófilo o una mezcla de am-  
15 bos. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa preferiblemente a temperatura ambiente, o con enfriamiento.

15 Y el grupo carboxi protegido o sus sales en el compuesto (II) pueden transformarse en el correspondiente grupo carboxi libre en el curso de la reacción y/o en un tratamiento posterior, según las condiciones de la reacción.

20 El modo de las reacciones que tienen lugar en el curso de la reacción de acilación y/o en el tratamiento posterior citado anteriormente (es decir la transformación del grupo carboxi protegido en el grupo carboxi libre) ha de considerarse incluido en el alcance de la presente invención.

25 En este procedimiento, puede ocurrir una isomerización parcial o casi completa entre la geometría sin y anti del compuesto (III) en el curso del proceso de su activación o de la reacción con el compuesto (II) (es decir acilación), dependiendo de las circunstancias, tales como las condiciones de reacción o similares. En  
30

general, tal isomerización tiende a equilibrarse hacia la geometría anti, más estable.

Con tales comportamientos del compuesto (III), en el caso de preparar el isómero sin del compuesto objeto (I) de modo selectivo, y prepararlo con buen rendimiento, hay que advertir que es esencial usar isómero sin del compuesto (III) como compuesto de partida, y seleccionar las condiciones de reacción adecuadas para producir el isómero sin selectivamente con buen rendimiento. Por ejemplo, con tal fin, la reacción de acilación en este procedimiento se realiza más preferiblemente haciendo reaccionar los compuestos (II) y (III) en presencia de un agente de condensación tal como reactivo de Vilsmeier, etc, y en condiciones de reacción tales como alrededor de neutras.

#### Procedimiento 2

El compuesto objeto (Ia) o una sal del mismo puede prepararse sometiendo el compuesto (IV) o una sal del mismo a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxilo.

Como sal adecuada del compuesto (IV) puede citarse la sal de adición de ácido ilustrada para el compuesto (II).

En la presente reacción de eliminación son aplicables todos los métodos convencionales usados en la reacción de eliminación del grupo protector de carboxi, por ejemplo hidrólisis, reducción, etc.

Cuando el grupo protector de carboxi es un éster, puede eliminarse por hidrólisis. La hidrólisis se efectúa preferiblemente en presencia de una base

o un ácido. Una base adecuada puede incluir una base inorgánica y una base orgánica como las citadas en el Procedimiento 1.

5 Un ácido adecuado puede incluir un ácido orgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido tri-fluoroacético, ácido propiónico, etc) y un ácido inorgánico (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc.). Puede usarse ácido trifluoroacético en presencia de anisol.

10 La presente hidrólisis se efectúa usualmente en un disolvente orgánico, agua o una mezcla de los mismos.

15 La temperatura de reacción no es crítica, y puede seleccionarse adecuadamente según la clase del grupo protector del carboxi y el método de eliminación.

La reducción se efectúa de un modo similar a las del Procedimiento (D) citado más adelante en la parte de las preparaciones del compuesto de partida (III).

20 Se explican a continuación procedimientos para preparar el compuesto de partida (III).

Procedimiento (A): (IV')  $\longrightarrow$  (V) y (X)  $\longrightarrow$  (XI).

Los compuestos (V) y (XI) pueden prepararse alcohilando los compuestos (IV') y (X) respectivamente.

25 El agente de alcohilación a emplear en estas reacciones de alcohilación puede incluir sulfato de di-alcoholo inferior (por ej. sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc), diazo-alcano inferior (por ej. diazometano, diazoetano, etc), halogenuro de alcoholo inferior (por ej. yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc), sulfonato de alcoholo inferior (por ej. p-toluensulfonato de metilo,

30

- etc) y similares.

La reacción usando sulfato de di-alcoholo inferior, halogenuro de alcoholo inferior o sulfonato de alcoholo inferior se efectúa usualmente en un disolvente tal como agua, acetona, etanol, éter, acetato de etilo, dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no perjudique a la reacción, y se efectúa preferiblemente en presencia de una base tal como las bases inorgánicas u orgánicas antes citadas. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente con enfriamiento o calentamiento a alrededor del punto de ebullición del disolvente.

La reacción usando diazoalcano se efectúa usualmente en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano o similar. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente con enfriamiento o a temperatura ambiente.

Procedimiento (B): (V) + (VI)  $\longrightarrow$  (VII)

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

Esta reacción se efectúa usualmente en un disolvente tal como un alcohol (por ej. metanol, etanol, etc), cloroformo, agua o cualquier otro disolvente que no perjudique a la reacción. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente a temperatura ambiente o con calentamiento.

Procedimiento (C): (VII)  $\longrightarrow$  (VIII)

El compuesto (VIII) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (VII) con un agente de sulfuración.

Los agentes de sulfuración adecuados pueden comprender los convencionales, que pueden sulfurar un grupo metileno activado, por ejemplo azufre, sulfuro de amonio, dihalogenuro de azufre (por ej. dicloruro de azufre, dibromuro de azufre, etc), halogenuro de tionilo (por ej. cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, etc) o similares.

La reacción puede efectuarse con o sin disolvente, y como disolvente se usa benceno, cloruro de metileno o cualquier otro disolvente que no perjudique a la reacción. La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se efectúa usualmente a temperatura ambiente, con calentamiento suave o más fuerte.

Procedimiento (D) : (VIII)  $\rightarrow$  (IIIa), (XI)  $\rightarrow$  (IIIb) y (XII)  $\rightarrow$  (XIII)

Los compuestos (IIIa), (IIIb) y (XIII) pueden prepararse sometiendo los compuestos (VIII), (XI) y (XII) a una reacción de eliminación de su grupo protector de carboxi, respectivamente.

En la presente reacción de eliminación pueden aplicarse todos los métodos convencionales, por ejemplo hidrólisis, reducción, etc.

Cuando el grupo carboxi protegido es un éster, el grupo protector puede eliminarse preferiblemente por hidrólisis. La hidrólisis se efectúa preferiblemente en presencia de una base o un ácido. Las bases adecuadas pueden incluir una base inorgánica o una base orgánica, tal como un metal alcalino (por ej. sodio, potasio, etc), un metal alcalino-térreo (por ej. magnesio, calcio, etc), su hidróxido, carbonato o bicarbonato, trialcohilamina (por ej. trimetilamina, trietilamina, etc), picolina, 1,5-dia

zabicciclo[4,3,0]nona-5-eno, 1,4-diazabicciclo[2,2,2]oc-  
tano, 1,8-diazabicciclo[5,4,0]undeceno-7 o similares. Un  
ácido adecuado puede incluir un ácido orgánico (por ej.  
ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido tri-  
5 fluoroacético, etc) y un ácido inorgánico (por ej. ácido  
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc).

La reacción se efectúa usualmente en un di-  
solvente tal como agua, un alcohol (por ej. metanol, etanol,  
etc) una mezcla de ellos, o cualquier otro disolvente que  
10 no perjudique a la reacción. También puede usarse como  
disolvente una base o un ácido líquidos. La temperatura  
de reacción no es crítica y la reacción se efectúa usual-  
mente con enfriamiento o calentamiento suave.

La reducción puede aplicarse preferiblemen-  
15 te a la eliminación del grupo protector tal como 2-yodoeti-  
lo, 2,2,2-tricloroetilo, o similares. El método de reduc-  
ción aplicable a la reacción de eliminación puede incluir,  
por ejemplo, la reducción usando una combinación de un  
metal (por ej. zinc, amalgama de zinc, etc) o una sal de  
20 compuesto de cromo (por ej. cloruro cromoso, acetato cro-  
moso, etc) y un ácido orgánico o inorgánico (por ej.  
ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, etc);  
y la reducción catalítica convencional en presencia de un  
catalizador metálico convencional.

25 Procedimiento (E): (IX)  $\longrightarrow$  (X)

El compuesto (X) puede prepararse sometien-  
do el compuesto (IX) a nitrosación.

El agente de nitrosación a usar en la reac-  
ción es uno convencional, que puede reaccionar con un  
30 compuesto de metileno activo para producir un compuesto

C-nitroso, por ejemplo ácido nitroso o su sal, tal como nitrito de metal alcalino (por ej. nitrito de sodio) o su éster, tal como nitrito de alcohol inferior (por ej. nitrito de terc-butilo, nitrito de isopentilo, etc) y similares.

5

La reacción, cuando se usa una sal de ácido nitroso como agente de nitrosación, se efectúa usualmente en presencia de un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o similares. Por el contrario, cuando se usa un éster de ácido nitroso como agente de nitrosación, la reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base más bien fuerte, tal como un alcóxido de metal alcalino (por ej. metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc) y similares.

10

15

La presente reacción se efectúa de modo usual en un disolvente tal como agua, ácido acético, alcohol (por ej. etanol, metanol, etc), éter, tetrahidrofurano, o cualquier otro disolvente que no perjudique a la reacción. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente con enfriamiento o a temperatura ambiente.

20

Procedimiento (F): (IX) → (XII)

El compuesto (XII) puede prepararse oxidando el compuesto (IX) con un agente oxidante.

25

Son agentes oxidantes adecuados los convencionales, que puedan oxidar un grupo metileno activo a grupo carbonilo, incluyendo, por ejemplo, el dióxido de selenio, acetato manganoso y el permanganato de potasio, o similares.

30

La reacción se efectúa usualmente en un disolvente que no perjudique a la reacción, por ejemplo agua, dioxano, piridina, tetrahidrofurano, y similares. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa preferiblemente con calentamiento suave a más fuerte.

5 Procedimiento (G): (X)  $\longrightarrow$  (XIII)

El compuesto (XIII) puede prepararse hidrolizando el compuesto (X).

10 La hidrólisis se efectúa de modo convencional, por ejemplo en presencia de bisulfito de metal alcalino (por ej. bisulfito de sodio, etc), tricloruro de titanio, ácido hidrácido (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc), ácido fórmico, ácido nitroso o similares, y preferiblemente puede usarse un ácido hidrácido en presencia  
15 de un aldehído tal como formaldehído, etc.

Usualmente, la reacción se efectúa en un disolvente acuoso tal como agua, alcohol acuoso (por ej. metanol, etanol, etc), ácido acético acuoso, o cualquier otro disolvente acuoso que no perjudique a la reacción.  
20 La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se realiza corrientemente a temperatura ambiente, o con calentamiento suave o más intenso.

Procedimiento (H): (XIII) + (XIV)  $\longrightarrow$  (IIIb)

25 El compuesto (IIIb) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con el compuesto (XIV) o una sal del mismo.

Una sal adecuada del compuesto (XIV) puede incluir una sal de ácido inorgánico (por ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc), una sal de ácido orgánico (por  
30 ej. acetato, maleato, p-toluensulfonato, etc) y similares.

La reacción se efectúa usualmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ej. metanol, etanol, etc), una mezcla de los mismos o cualquier otro disolvente que no perjudique a la reacción.

5 La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un metal alcalino (por ej. sodio, potasio, etc), un metal alcalino-térreo (por ej. magnesio, calcio, etc), el hidróxido, carbonato o bicarbonato de los mismos, y  
10 similares, y una base orgánica tal como un alcóxido de metal alcalino (por ej. metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc), trialcoholamina (por ej. trimetilamina, trietilamina, etc), N,N-dialcoholamina (por ej. N,N-di  
15 metilanilina, etc), N,N-dialcoholbencilamina (por ej. N,N-dimetilbencilamina, etc), piridina o similares.

La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se efectúa usualmente con enfriamiento a calentamiento.

20 En este procedimiento puede darse ocasional- mente una mezcla de isómeros sin y anti del compuesto (IIIb), dependiendo de las condiciones de reacción, etc a emplear. Cada uno de dichos isómeros sin y anti puede separarse y aislarse de tal mezcla según procedimientos convenciona-  
25 les de separación y aislamiento, por ejemplo esterifica- ción de dicha mezcla, separación de los ésteres en cada uno de los isómeros sin y anti, por ejemplo por fraccio- namiento cromatográfico y recuperación posterior de cada uno de los ácidos carboxílicos correspondientes a partir  
30 de cada uno de los ésteres isómeros sin y anti separados hidrolizando dichas funciones éster, respectivamente,

Procedimiento (I): (XIII)  $\rightarrow$  (IIIc)

El compuesto (IIIc) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (XIII) con hidroxilamina o una sal de la misma.

5 Son sales de hidroxilamina adecuadas las citadas como ejemplo para el compuesto (XIV).

Preferiblemente, la reacción se efectúa de modo sustancialmente similar al ilustrado en el Procedimiento (H): (XIII) + (XIV)  $\rightarrow$  (IIIb). La presente reacción puede efectuarse preferiblemente en presencia de hidróxido de metal alcalino-térreo (por ej. hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, etc).

Procedimiento (J): (IIIc)  $\rightarrow$  (IIIId)

15 El compuesto (IIIId) puede prepararse sometiendo el compuesto (IIIc) a una reacción de introducción de un grupo protector del hidroxilo.

El agente de introducción adecuado puede incluir un agente de acilación, que incluye un ácido carboxílico alifático, aromático o heterocíclico y el correspondiente ácido sulfónico, éster de ácido fórmico, éster de ácido isociánico y ácido carbámico, y su correspondiente tioácido, y los derivados reactivos de los ácidos anteriores. Los derivados reactivos adecuados de los ácidos anteriores pueden incluir los mismos ilustrados en la explicación del "derivado reactivo en el grupo carboxi del compuesto (III)".

25 Como ejemplos del grupo protector (por ej. el grupo acilo) a introducir en el grupo hidroxilimino en el compuesto (IIIc) pueden citarse los mismos (por ej. el grupo acilo) ilustrados en la explicación del resto del

grupo protector (por ej. resto acilo) para el término "acilamino".

La reacción se efectúa sustancialmente del mismo modo que el ilustrado en la reacción del compuesto (II) o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxilo.

En las reacciones y/o los tratamientos posteriores a las reacciones, antes citados, de la presente invención, el isómero sin o anti antes citado puede transformarse ocasionalmente en el otro isómero geométrico, y tales casos se incluyen también en el alcance de la presente invención.

En el caso en que el compuesto objeto (I) se obtiene en forma del ácido libre en la posición 4, y/o en el caso en que el compuesto objeto (I) tiene un grupo amino libre, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable, tal como se ha citado anteriormente, por un método convencional.

El compuesto (I) objeto de la presente invención muestra una alta actividad antimicrobiana e inhibe el desarrollo de varios microorganismos, incluyendo bacterias patógenas gram-positivas y gram-negativas. Y hay que indicar que, entre los compuestos objeto de la invención, particularmente su isómero sin se caracteriza por tener una alta actividad antimicrobiana.

Para administración terapéutica, los compuestos de cefalosporina según la presente invención se usan en forma de preparación farmacéutica que contiene dichos compuestos en mezcla con excipientes farmacéutica-

mente aceptables, tales como un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida tal como cápsulas, tabletas, grageas, ungüentos o supositorios, o en forma líquida, tal como disolución, suspensión o emulsión. Si se desea, pueden incluirse en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, tamponadores y otros aditivos usados corrientemente.

Aunque la dosificación de los compuestos puede variar y depende además de la edad y el estado del paciente, una dosis única media de alrededor de 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg de los compuestos según la presente invención ha demostrado ser eficaz para tratar enfermedades infecciosas causadas por varias bacterias patógenas. En general pueden administrarse por día cantidades comprendidas entre 1 mg y alrededor de 1000 mg o incluso más.

A continuación, para mostrar la utilidad de los compuestos objeto (I), se dan a continuación datos de ensayo sobre actividad antimicrobiana de algunos compuestos representativos de la presente invención.

Compuestos de ensayo

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

tamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

(4) Acido 7-2-hidroxiimino-2-(isotiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

#### 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.

Una tanda de un cultivo durante la noche de cada cepa de ensayo en caldo de Trypticasa-soja ( $10^8$  células viables por ml) se colocó sobre agar de infusión de corazón (agar HI) que contenía concentraciones escalonadas de antibióticos y la concentración inhibitoria mínima (CIM) se expresó en términos de  $\mu\text{g/ml}$  tras incubación a  $37^\circ\text{C}$  durante 20 horas.

#### Resultado de los ensayos

Bacterias de ensayo	CIM. ( $\mu\text{g/ml.}$ )			
	Compuesto de ensayo			
	(1)	(2)	(3)	(4)
Staph. aureus 209P JC-1	3,13	12,5	0,78	0,39
E. coli NIHJ JC-2	0,78	25	3,13	1,56
Sh. flexneri 2a	1,56	12,5	0,39	0,39
Sal enteritidis	0,2	6,25	1,56	0,78

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

(a) Preparación del compuesto de partida:

5 (1) Se añadió carbonato de potasio pulverizado (160 g) a una solución de 2-hidroxiiminoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (152 g) en acetona (500 ml). Se añadió sulfato de dimetilo (130 g) gota a gota, con agitación, durante 1 hora, a 45 a 50°C, y  
10 la mezcla se agitó durante 2 horas. Se separó por filtración un material insoluble, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material insoluble filtrado se disolvió en agua (500 ml) y esta solución se añadió al residuo. La mezcla se sometió a extracción dos veces con  
15 acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó dos veces con agua (200 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se destiló bajo presión reducida, dando un aceite incoloro de 2-metoxiiminoacetato  
20 de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (145,3 g); p. de ebul. 55 a 64°C/0,5 mm Hg.

Espectro IR (película): 1745, 1695, 1600  
cm<sup>-1</sup>

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) (CDCl<sub>3</sub>, δ)

ppm	4,33 (4H, q, J=8Hz)
	4,08 (3H, s)
	3,95 (3H, s)
	2,40 (3H, s)

30

17117

1,63 (3H, s)

1,33 (6H, t, J=8Hz)

(2) Una disolución de 2-metoxiiminoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (34,6 g) y terc-butoxicarbonilhidrazina (26,4 g) en etanol (200 ml) se agitó durante 7,5 horas a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante la noche para precipitar cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol, y se secaron, dando 2-metoxiimino-3-terc-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (41,7 g); p. de f. 144 a 145°C.

Espectro IR (Nujol): 3200, 1750, 1705, 1600, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

15	ppm	8,52 (1H, s ancho)
		4,35 (2H, q, J=7Hz)
		4,10 (3H, s)
		2,00 (3H, s)
		1,50 (9H, s)
20		1,33 (3H, t, J=7Hz)

(3) Una mezcla de 2-metoxiimino-3-terc-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómero sin y anti) (28,7 g) y cloruro de tionilo (30 ml) se calentó con agitación sobre un baño de agua a 50°C durante 3 minutos, y después se agitó 5 minutos a temperatura ambiente para dar una solución negra. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se vertió en hielo-agua (300 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se lavó a su vez con agua, con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y con una

solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio, la solución en acetato de etilo se trató con carbón vegetal activado y se concentró, dando un aceite negro. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de benceno y acetato de etilo (19:1) como eluyente, dando 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (4 g).

Espectro IR (película): 1730, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm	9,38 (1H, s)
	4,47 (2H, q, J=7Hz)
	4,20 (3H, s)
	1,40 (3H, t, J=7Hz)

(4) Se añadió dicloruro de azufre (15,9 ml), con agitación a temperatura ambiente, a una disolución de 2-metoxiimino-3-terc-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (14,36 g) en cloruro de metileno (150 ml), y la mezcla se agitó 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua de hielo (300 ml), y la capa de cloruro de metileno se lavó con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de benceno y n-hexano (19:1) como eluyente, dando en primer lugar 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (1,8 g); p. de f. 77 a 79°C.

Espectro IR (Nujol): 1720, 1595  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 8,92 (1H, s)  
4,46 (2H, q, J=7Hz)  
4,06 (3H, s)  
1,38 (3H, t, J=7Hz)

De las fracciones subsiguientes se obtuvo 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il) acetato de etilo (isómero anti) (0,7 g) en forma de un aceite.

Espectro IR. (película): 1730, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 9,38 (1H, s)  
4,47 (2H, q, J=7Hz)  
4,20 (3H, s)  
1,40 (3H, t, J=7Hz)

(5) Una solución de hidróxido de sodio (0,47 g) en agua (10 ml) se añadió a una disolución de 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (2,1 g) en metanol (20 ml) y la mezcla resultante se agitó 6 horas a temperatura ambiente. Se separó metanol de la mezcla de reacción, y se añadió agua al residuo. La mezcla resultante se lavó con éter, se ajustó su pH a 1 con ácido clorhídrico al 10%, y se sometió a extracción dos veces con éter (50 ml). El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando un aceite de ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-acético (isómero anti) 1,3 g).

Espectro IR. (película):

2700-2200, 1715, 1600  $\text{cm}^{-1}$

(b) Preparación del compuesto objeto:

Una mezcla de dimetilformamida (0,56 g) y oxiclорuro de fósforo (1,17 g) se calentó durante 1 hora a 40°C. Después de enfriar, se le añadió cloruro de metileno (10 ml) y se separó por destilación. El residuo se puso en suspensión en acetato de etilo seco (10 ml). Se añadió a la suspensión una solución de ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol)-4-il)acético (isómero anti) 1,3 g) en acetato de etilo seco (10 ml) con agitación y enfriando con hielo, y la mezcla resultante se agitó 30 minutos a la misma temperatura. Por otro lado, se disolvió ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,3 g) en una solución de trimetilsililacetamida (5,9 g) en acetato de etilo seco (40 ml). A la solución se añadió la solución en acetato de etilo antes obtenida, con agitación a -20°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a -10 a -20°C. Después de añadir agua (60 ml) a la mezcla de reacción a -20°C, se recogieron los precipitados por filtración y se lavaron con acetona. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se combinó con la capa orgánica obtenida anteriormente y la mezcla se trató con carbón vegetal activado. El carbón vegetal se separó por filtración y se ajustó el pH del filtrado a 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, después de añadir agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se le añadió acetato de etilo (100 ml). La mezcla se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se sometió a extracción además con acetato

de etilo (50 ml). Los extractos en acetato de etilo se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Una vez separado el disolvente por destilación, se añadió éter al residuo, dando un polvo. El polvo se recogió por filtración y se secó dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti) 0,6 g).

Espectro IR (Nujol): 3150, 1760, 1705, 1660,  
1590, 1530  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm	9,68 (1H, s)
	9,58 (1H, d, J=8Hz)
	9,51 (1H, s)
	9,84 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,20 (1H, d, J=5Hz)
	4,45 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
	4,07 (3H, s)
	3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J=17Hz)

## 20 Ejemplo 2

(a) Preparación del compuesto de partida:

(1) Una solución de 2-metoxiiminoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (226,6 g) y acetohidrazida (78,5 g) en etanol (500 ml) se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se recogieron los precipitados por filtración, se lavaron con etanol y éter, y se secaron, dando 2-metoxiimino-3-acetilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (155,7 g); p. de f. 190 a 191,5°C.

Espectro IR (Nujol): 3150, 1725, 1660, 1600

1585  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm	9,82 (1H, s)
	4,32 (2H, q, J=7Hz)
	3,97 (3H, s)
	2,20 (3H, s)
	2,10 (3H, s)
	1,35 (3H, t, J=7Hz)

5

10

15

20

25

30

17117

(2) Una mezcla de 2-metoxiimino-3-acetilhidrazono butirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (22,9 g) y cloruro de tionilo (51 g) se calentó a 45°C con agitación sobre un baño de agua durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla resultante se vertió en agua de hielo (300 ml). La capa de acetato de etilo se separó, y se lavó sucesivamente con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de tratar con carbón vegetal activado, el disolvente se separó por destilación para dar un aceite negro. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando benceno como eluyente, dando primero 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero sin) (2 g) de p. de f. 77 a 79°C.

Espectro IR (Nujol): 1720, 1595  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm	8,92 (1H, s)
	4,46 (2H, q, J=7Hz)
	4,06 (3H, s)
	1,38 (3H, t, J=7Hz)

De las fracciones posteriores se obtuvo en forma

de un aceite 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero anti) (6,4 g).

Espectro IR (película): 1730, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta'$ )

5	ppm	9,38 (1H, s)
		4,47 (2H, q, J=7Hz)
		4,20 (3H, s)
		1,40 (3H, t, J=7Hz)

(3) Se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (6,7 ml) a una solución de 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (1,2 g) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó 1,5 horas a temperatura ambiente. Se separó metanol de la mezcla de reacción por destilación, y se añadió agua al residuo. La mezcla se lavó con éter, se ajustó el pH a 1 con ácido clorhídrico al 10% y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación dando prismas de ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,7 g); p. de f. 110 a 113°C.

Espectro IR (Nujol): 2750-2150, 1730, 1595  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta'$ ) ppm: 9,47 (1H, s)  
4,01 (3H, s)

(b) Preparación del compuesto objeto:

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,6 g) y ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,1 g) según métodos similares a los de los Ejemplos 12 y 15, dando ácido 7-2-metoxiimino-2-

-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,7 g); p. de f. 90 a 98°C (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 3250, 1780, 1725, 1680,  
1530  $\text{cm}^{-1}$

5

Espectro de RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

10

ppm	9,82 (1H, d, J=8Hz)
	9,51 (1H, s)
	9,37 (1H, s)
	5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,20 (1H, d, J=5Hz)
	4,44 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
	3,99 (3H, s)
	3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J=17Hz)

### Ejemplo 3

15

(a) Preparación del compuesto de partida:

20

(1) Una solución de etóxido de sodio, que se preparó a partir de sodio (230 mg) y etanol absoluto (5 ml), se añadió gota a gota a 0 a 5°C a una solución de 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo (1,86 g) y nitrito de isopentilo (3 ml) en etanol absoluto (25 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a la misma temperatura y durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico al 10% para precipitar cristales. Una vez separado el etanol por destilación a presión reducida a 30°C, se añadió agua (30 ml) al residuo, tras lo cual la mezcla se sometió a extracción tres veces con acetato de etilo (30 ml). Los extractos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, dando cristales de

25

30

2-hidroxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (1,50 g). Los cristales se recrystalizaron en acetato de etilo dando cristales puros; p. de f. 181 a 184°C (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 3120, 2800-2100, 1742  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 4,37 (2H, q, J=7Hz)

2,80 (3H, s)

1,30 (3H, t, J=7Hz)

(2) Se añadieron carbonato de potasio (2,85 g) y sulfato de dimetilo (2,2 g) a una suspensión de 2-hidroxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (3,7 g) en acetato de etilo (60 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 40 a 45°C. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando aceite (2,5 g). El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como eluyente, para dar primero 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,3 g); p. de f. 104 a 106°C.

Espectro IR (Nujol): 1735, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 4,42 (2H, q, J=7Hz)

4,03 (3H, s)

2,77 (3H, s)

1,37 (3H, t, J=7Hz)

De las fracciones posteriores se obtuvieron 1,3 g de 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato

de etilo (isómero anti); p. de f. 79 a 81°C.

Espectro IR (Nujol): 1735, 1700, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 4,42 (2H, q, J=7Hz)

4,17 (3H, s)

2,82 (3H, s)

1,37 (3H, t, J=7Hz)

(3) Se trataron 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,4 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2,1 ml) según un método similar al del Ejemplo 1(a) (5), dando ácido 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acético (isómero sin) (0,25 g); p. de f. 168 a 171°C. (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 2750-2150, 1725, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ) ppm: 4,00 (3H, s),

2,74 (3H, s)

(b) Preparación del compuesto objeto:

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acético (isómero sin) (0,21 g) y ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (0,41 g) según métodos similares a los de los Ejemplos 12 y 15, dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,23 g); p. de f. 175 a 178°C (con desc.).

Espectro IR (Nujol): 3250, 1785, 1700, 1665

1620, 1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

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

9,57 (1H, s)

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

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

4,43 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

4,00 (3H, s)

3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

2,77 (3H, s)

#### Ejemplo 4

(a) Preparación del compuesto de partida:

Se trataron 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetato de etilo (isómero anti) (1,2 g) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10,5 ml) según un método similar al del Ejemplo 1(a)(5), dando ácido 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acético (isómero anti) (1,06 g); p. de f. 173 a 174°C (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 2700-2150, 1660, 1540 cm<sup>-1</sup>

Espectro de RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, δ) ppm 4,12 (3H, s)

2,79 (3H, s)

(b) Preparación del compuesto objeto:

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acético (isómero anti) (0,99 g) y ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,62 g) de un modo similar al del Ejemplo 1(b), dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti) (1,25 g); p. de f. 110 a 115°C (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 3200, 1780, 1730, 1680

1630, 1530 cm<sup>-1</sup>

Espectro de RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 9,74 (1H, d, J=8Hz)  
 9,52 (1H, s)  
 5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,20 (1H, d, J=5Hz)  
 4,45 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 4,16 (3H, s)  
 3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
 2,90 (3H, s)

Ejemplo 5

10

(a)

(1) Se hicieron reaccionar 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (9,5 g) y nitrito de isopentilo (10 ml) de un modo similar al del Ejemplo 3(a)(1), dando 2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (10,5 g); p. de f. 60 a 66°C.

15

Espectro IR (Nujol): 3150, 1710 cm<sup>-1</sup>

Espectro de RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 9,27 (1H, s)  
 4,33 (2H, q, J=7Hz)  
 1,30 (3H, t, J=7Hz)

20

(2) Se hicieron reaccionar 2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (10,4 g) y sulfato de dimetilo (6,5 g) de un modo similar al del Ejemplo 3(a)(2) y el aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando benceno como eluyente, dando primero un aceite de 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (isómero sin) (0,5 g).

25

Espectro IR (película): 1735, 1592 cm<sup>-1</sup>

Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ)

30

17117

ppm 8,96 (1H, s)  
 4,50 (2H, q, J=7Hz)  
 4,13 (3H, s)  
 1,42 (3H, t, J=7Hz)

5 De las fracciones posteriores se obtuvo 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (isómero anti) (6,4 g) en forma de un aceite.

Espectro IR (película): 1730, 1585  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

10 ppm 9,05 (1H, s)  
 4,43 (2H, q, J=7Hz)  
 4,20 (3H, s)  
 1,40 (3H, t, J=7Hz)

15 (3) Se trató 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (isómero anti) (3,0 g) con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (16,8 ml) de un modo similar al del Ejemplo 1(a)(5), dando ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero anti) (2,46 g); p. de f. 110 a 111°C.

20 Espectro IR (Nujol): 2700-2100, 1700, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
 Espectro de RMN ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ) ppm 9,27 (1H, s)  
 4,07 (3H, s)

(b) Preparación del compuesto objeto:

25 Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero anti) (1,87 g) y ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,3 g) según un método similar al del Ejemplo 1(b), dando polvo de ácido 7-[2-metoxi-imino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti) (3,0 g); p. de f.

30

17117

115 a 120°C (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 3300, 1770, 1700, 1675,  
1625, 1585 cm<sup>-1</sup>

Espectro de RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

5	ppm	9,6 (1H, s)
		9,55 (1H, d, J=8Hz)
		9,30 (1H, s)
		5,82 (1H, dd, J=5,8Hz)
		5,18 (1H, d, J=5Hz)
10		4,42 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
		4,10 (3H, s)
		3,73 (2H, s ancho)

#### Ejemplo 6

(a) Preparación de compuesto de partida:

15 (1) Una solución de sodio (1,01 g) en metanol ab-  
soluta (10 ml) se añadió gota a gota, durante 15 minutos  
y con agitación y enfriando con hielo, a una solución de  
2-(isotiazol-4-il)acetato de metilo (6,30 g) y nitrito  
de isopentilo (10,6 g) en metanol absoluto (63 ml). La  
20 mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura,  
y durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se concentró y el residuo se vertió en una mezcla  
de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuo-  
sa se separó y la capa de acetato de etilo se sometió a  
25 extracción dos veces con disolución acuosa 1N de hidróxi-  
do de sodio (20 ml y 10 ml). Los extractos y la capa acuo-  
sa separada anteriormente se combinaron, se ajustó su pH  
a 1 con ácido clorhídrico al 10% y se sometieron a extrac-  
ción dos veces con acetato de etilo (70 ml. y 50 ml).  
30 Los extractos se lavaron con una solución acuosa al 5% de

de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, dando 2-hidroxiimino-2-(isotiazol-4-il)acetato de metilo (isómero anti) 4,55 g); p. de f. 110 a 112°C.

Espectro IR (Nujol): 3230, 1730  $\text{cm}^{-1}$

(2) Una mezcla de 2-hidroxiimino-2-(isotiazol-4-il)acetato de metilo (isómero anti) (3,41 g), solución acuosa al 36% de formaldehído (24 ml), ácido clorhídrico concentrado (12 ml) y agua (24 ml) se agitó durante 7 horas a 90 a 100°C. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche en un refrigerador para precipitar los cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de agua de hielo y después se secaron dando ácido 2-(isotiazol-4-il)glioxílico (2,09 g). Las aguas madres se sometieron a extracción con acetato de etilo, para dar el mismo compuesto (0,34 g) p. de f. 145 a 148°C.

Espectro IR (Nujol): 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$

(3) Una suspensión de ácido 2-(isotiazol-4-il)glioxílico (240 mg), hidróxido de magnesio (290 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (140 mg) en una mezcla de etanol (2 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El etanol se separó por destilación y se añadió acetato de etilo al residuo. El pH de la mezcla se ajustó a 1 con ácido clorhídrico al 10% y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, dando ácido 2-hidroxiimino-2-(isotiazol-

-4-il)acético (isómero sin) (0,20 g); p. de f. 159 a 161°C (con descomp.).

Espectro IR (Nujol): 3250, 3200, 1690  $\text{cm}^{-1}$

(4) Se añadió cloruro de dicloroacetilo (3,58 g) con agitación y enfriando con hielo a una suspensión de ácido 2-hidroxiimino-2-(isotiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,50 g) en cloruro de metileno seco (40 ml), y la mezcla se agitó 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de 10 ml. Se añadió éter de petróleo (50 ml) al residuo y la mezcla se enfrió en un baño de hielo seco-acetona. Se recogieron precipitados por filtración y se lavaron con éter de petróleo, dando ácido 2-dicloroacetoxiimino-2-(isotiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,20 g).

(b) Preparación del compuesto objeto de la invención:

Se añadió cloruro de tionilo (770 mg) a dimetilformamida (330 mg), y la mezcla resultante se agitó 30 minutos a 40°C. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se puso en suspensión en cloruro de metileno (40 ml). Se añadió ácido 2-dicloroacetoxiimino-2-(isotiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,20 g) a -10 a -15°C, y la mezcla se agitó 30 minutos a la misma temperatura. Por otro lado, una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,32 g) y bis-(trimetilsilil)acetamida (3,2 g) en cloruro de metileno seco (40 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura dando una solución transparente. Esta disolución se añadió de una sóla vez, a -40°C, a la disolución en cloruro de metileno obtenida antes, y la mezcla se agitó durante 1 hora a -40°C a -20°C y durante 1 hora a 0 a 5°C.

La mezcla de reacción se concentró, y al residuo, que contenía ácido 7-[2-dicloroacetoxi-imino-2-(isotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), se añadió acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico al 5% (50 ml). Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación dando ácido 7-[2-hidroxi-imino-2-(isotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (860 mg). Este compuesto se disolvió en acetona (20 ml) y la disolución se cromatografió sobre carbón vegetal usando acetona como eluyente. La acetona se separó del producto de elución por destilación, y el residuo se pulverizó con éter, dando el compuesto objeto puro (400 mg); p. de f. 113 a 116°C (con descomp.).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1790, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $\text{d}_6$ -acetona +  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ )

ppm	9,16 (1H, s)
	8,78 (1H, s)
	6,00 (1H, d, J=5Hz)
	5,25 (1H, d, J=5Hz)
	4,43 (2H, s)
	4,00 (3H, s)
	3,80 (2H, s)

#### Ejemplo 7

(a) Preparación del compuesto de partida:

(1) Una mezcla de 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de metilo (25,0 g) y dióxido de selenio (52,6 g) en

una mezcla de agua (15,8 ml) y dioxano (158 ml) se agitó durante 45 horas a 120°C, y el precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, dando 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)glioxilato de metilo crudo. Se añadieron a este compuesto metanol (500 ml) y solución acuosa 2N de hidróxido sódico (99 ml). La mezcla se agitó durante 2,5 horas. Se separó metanol por destilación, y se le añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico conc., para acidificar. La mezcla resultante se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó, secó y concentró. El residuo (14,5 g) se añadió a una solución de etanol (920 ml) y solución acuosa 1N de hidróxido potásico (92 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol, dando 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)glioxilato potásico. Este compuesto se añadió a una mezcla de ácido clorhídrico conc. (10 ml), agua (30 ml) y acetato de etilo (100 ml), y se sometió a extracción con el acetato de etilo. La capa acuosa se sometió además a extracción con acetato de etilo, tras separación por efecto salino. Ambos extractos se combinaron y se separó por filtración un material insoluble. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró, dando ácido 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)glioxílico (12 g).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro de R.M.N. ( $\text{D}_2\text{O} + \text{KOH}$ ,  $\delta$ )

ppm 8,7 (1H, s)

(2) Se hicieron reaccionar ácido 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)glioxílico (7,4 g) y clorhidrato de hidroxilami

30

17117

na (3,1 g) en presencia de hidróxido de magnesio (4,7 g), según una manera similar a la del Ejemplo 6(a)(3), dando ácido 2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero sin)(7,5 g).

5. Espectro I.R. (Nujol)

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

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

ppm 9,08 (1H, s)

10 (3) Se hicieron reaccionar ácido 2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero sin)(4,8 g) y cloruro de dicloroacetilo (9,2 g), según una manera similar a la del Ejemplo 6(a)(4), dando cristales de ácido 2-dicloroacetoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero sin)(3,7 g).

15 Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1755  $\text{cm}^{-1}$

(b) Preparación del compuesto objeto:

20 Se añadió pentacloruro de fósforo (2,5 g), con agitación y enfriamiento con hielo, a una suspensión de ácido 2-dicloroacetoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero sin)(3,7 g) en cloruro de metileno seco (100 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró, y se le añadió benceno y se separó por destilación (se repitió dos veces).

25 El residuo se disolvió en cloruro de metileno seco. La solución se añadió gota a gota, con agitación y enfriamiento con hielo, a una solución de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (3,9 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (12 ml) en cloruro de metileno

30 seco (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1

hora a la misma temperatura, y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó cloruro de metileno por destilación, y se añadieron al residuo acetato de etilo y agua. Después de separar por filtración un material insoluble, la capa de acetato de etilo del filtrado se lavó tres veces con agua, con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación, dando un residuo (4,5 g). El residuo, que contenía ácido 7-[2-dicloroacetoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) se disolvió en una mezcla de agua y acetona y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se cromatografió sobre gel de sílice (5 g), y el eluato se concentró. El residuo se volvió a precipitar con una mezcla de acetato de etilo y éter, y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó (3 g). El polvo se disolvió en acetona destilada, y la solución se trató con carbón orgánico activado (3 g) en columna, y luego se concentró. El residuo se volvió a precipitar con una mezcla de acetona y éter. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó, dando ácido 7-[2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,5 g), p. de f. 155 a 160°C.

(desc.).

Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -acetona+ $D_2O$ ,  $\delta'$ )

ppm	9,00 (1H, s)
	5,30 (1H, d, $J=4,5$ Hz)
	5,07 (1H, d, $J=4,5$ Hz)
	4,43 (2H, s)
	4,03 (3H, s)
	3,87 (2H, s)

Ejemplo 8

Se añadió dimetilformamida (0,43 g) a acetato de etilo seco (2 ml), y se le añadió oxiclорuro de fósforo (0,9 g) con agitación, a 10°C. Se añadieron a la mezcla acetato de etilo seco (10 ml) y ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero anti)(1 g) a 0°C, tras lo cual la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (6 g) a una suspensión de ácido 7-aminocefalosporánico (1,58 g) en acetato de etilo seco (30 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 40°C, dando una solución transparente. Se añadió a esta solución, gota a gota, a -20°C, la solución de acetato de etilo antes obtenida, tras lo cual la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se le añadió agua (20 ml), y la capa de acetato de etilo se separó tras agitar la mezcla. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, y se le añadió agua (30 ml). La mezcla se ajustó a pH 7,5 con bicarbonato sódico, y se sometió a extracción. Se separó la capa acuosa, y se le añadió acetato de etilo (50 ml). La mezcla resultante se ajustó a pH 2 con agitación con ácido clorhídrico diluido, y se sometió

a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se trató con carbón orgánico activado, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se pulverizó con éter, y el polvo se recogió por filtración y se secó, dando un polvo amarillo claro de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero anti) (0,8 g).

10

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1680, 1640  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,72 (1H, s)

9,60 (1H, d, J=8Hz)

15

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

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

4,87 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

4,07 (3H, s)

3,60 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

20

2,04 (3H, s)

Ejemplo 9

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero anti) (1,0 g) y ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,16 g), según maneras similares a las de los Ejemplos 1(b) y 8, dando un polvo amarillo claro de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti) (1,68 g), p. de f. 104 a 115°C (desc.).

30

17117

## Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1785, 1730  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta'$ )

ppm	9,72 (1H, s)
	9,61 (1H, d, J=8Hz)
	5,84 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,15 (1H, d, J=5Hz)
	4,38 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
	4,07 (3H, s)
	3,70 (2H, s ancho)
	2,67 (3H, s)

Ejemplo 10

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero anti) (1 g) y ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,9 g), según maneras similares a las de los Ejemplos 1(b) y 8, dando un polvo amarillo claro de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti) (1,5 g).

## Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1790, 1730, 1690, 1630  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta'$ )

ppm	9,78 (1H, s)
	9,66 (1H, d, J=8Hz)
	5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,17 (1H, d, J=5Hz)
	4,33 (2H, s ancho)
	4,10 (3H, s)
	3,93 (3H, s)
	3,69 (2H, s ancho)

Ejemplo 11

(a) Preparación del compuesto de partida:

5 (1) Una mezcla de 2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de etilo (mezcla de isómeros sin y anti) (6,0 g), solución acuosa de formaldehído al 36% (40 ml), ácido clorhídrico conc. (20 ml) y agua (40 ml) se trató según una manera similar a la del Ejemplo 6(a)(2), dando cristales de ácido 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)glioxílico (1,6 g), p. de f. 130 a 133°C.

10 (2)(i) Se añadió indicador de fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (0,95 g) en metanol seco (10 ml). Se añadió a la solución gota a gota, con agitación, a temperatura ambiente, solución en metanol de metóxido sódico 1N (11 ml), hasta que el color de la solución cambió a rojo purpúreo. Se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones, hasta que la solución cambió a solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras haber separado por filtración el cloruro sódico que precipitó, se añadió al filtrado ácido 2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)glioxílico (1,5 g), y la mezcla se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. Tras haber separado por destilación metanol a baja temperatura, se añadió agua al residuo. La mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato sódico, y se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a precipitación por efecto salino, y se sometió a extracción con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó éter por

30

destilación a baja temperatura, dando ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (mezcla de isómeros sin y anti)(1,5 g).

(ii) Este material se disolvió en éter (15 ml), y se le añadió gradualmente una solución de diazometano en éter, bajo enfriamiento con hielo, hasta que el color de la mezcla cambió a amarillo. Se le añadió inmediatamente ácido acético, y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó éter por destilación, dando un residuo aceitoso. El residuo aceitoso se cromatografió sobre gel de sílice, usando benceno como eluyente. Primero se eluyó el eluato que contenía el isómero sin, y el eluato se recogió y concentró, dando 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de metilo (isómero sin) aceitoso (0,9 g).

Espectro I.R. (película)

1740, 1590  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 8,92 (1H, s)

4,09 (3H, s)

3,96 (3H, s)

Tras haber eluído el eluato que contiene isómero sin, se eluyó el eluato que contiene isómero anti. El eluato se recogió y concentró, dando 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de metilo (isómero anti) aceitoso (0,5 g).

Espectro I.R. (película)

1740, 1590  $\text{cm}^{-1}$

(iii) Una solución acuosa de hidróxido sódico 1N

(5,4 ml) se añadió con agitación, a temperatura ambiente, a una solución de 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetato de metilo (isómero sin)(0,9 g) en metanol (10 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separó metanol por destilación, y se añadió agua al residuo, tras lo cual la mezcla se lavó con éter. La capa acuosa se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a precipitación por efecto salino, y se sometió a extracción con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó éter por destilación. Se añadió benceno al residuo, y se eliminó, dando cristales de ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero sin)(0,67 g), p. de f. 99 a 100°C.

Espectro I.R. (Nujol)

2650-2150, 1735, 1690, 1600  $\text{cm}^{-1}$

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

ppm 9,15 (1H, s)

4,05 (3H, s)

(b) Preparación del compuesto objeto:

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acético (isómero sin)(0,6 g) y ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,16 g), según maneras similares a las de los Ejemplos 12 y 15, dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)(1,10 g), p. de f. 111 a 120°C.

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1725, 1670, 1620, 1550  $\text{cm}^{-1}$

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

	ppm	9,77 (1H, d, J=8Hz)
		9,58 (1H, s)
		9,13 (1H, s)
		5,85 (1H, dd, J=5,8Hz)
5		5,18 (1H, d, J=5Hz)
		4,43 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
		4,02 (3H, s)
		3,68 (2H, s ancho)

### Ejemplo 12

10           Se añadió dimetilformamida (0,34 g) a acetato de etilo seco (1 ml), y luego se le añadió oxiclورو de fósforo (0,72 g) a 10°C. La mezcla se agitó a -5°C para solidificar. Se le añadió acetato de etilo seco (10 ml), y se añadió a la mezcla ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,8 g) a 0°C, tras lo cual

15 la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (4,9 g) a una suspensión de ácido 7-aminocefalosporánico (1,28 g) en acetato de etilo seco (30 ml), y la

20 mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C, dando una solución transparente. A esta solución se añadió gota a gota, a -20°C, la solución de acetato de etilo antes obtenida, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla

25 resultante se agitó suficientemente. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua, y se añadió agua (30 ml) a la solución en acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 7,5 con bicarbonato sódico, y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico diluido, con agitación, tras adición de ace

30

tato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio. Tras tratar con carbón orgánico activado, el disolvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se pulverizó con éter, dando un polvo amarillo claro de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]cefalospo-  
 5 ránico (isómero sin)(1,2 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1790, 1735, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

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

9,83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

9,40 (1H, s)

5,86 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ )

5,18 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,83 (2H, AB<sub>q</sub>,  $J=14\text{Hz}$ )

3,97 (3H, s)

3,55 (2H, s ancho)

2,00 (3H, s)

Ejemplo 13

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-  
 -tiadiazol-4-il)acético (isómero sin)(3,74 g) y ácido 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (4,3 g), según maneras  
 similares a las de los Ejemplos 12 y 15, dando ácido 7-[2-  
 25 -metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-metil-  
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)(5,0 g), p. de f.  
 111 a 116°C (desc.).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1785, 1720, 1660, 1600, 1548  $\text{cm}^{-1}$

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

30

17117

9,77 (1H, d, J=8Hz)  
 9,37 (1H, s)  
 5,78 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,11 (1H, d, J=5Hz)  
 3,97 (3H, s)  
 3,45 (2H, ABq, J=17Hz)  
 2,00 (3H, s)

5

Ejemplo 14

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-  
 -(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,65 g) y  
 ácido 7-amino-3-carbamóiloximetil-3-cefem-4-carboxílico  
 (0,96 g), según maneras similares a las de los Ejemplos  
 12 y 15, dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-  
 -4-il)acetamido]-3-carbamóiloximetil-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin) (0,7 g).

10

15

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

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

9,36 (1H, s)

6,54 (2H, s)

5,87 (1H, dd, J=5, 9Hz)

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

4,74 (2H, ABq, J=13Hz)

3,96 (3H, s)

3,51 (2H, s ancho)

20

25

Ejemplo 15

Se añadió dimetilformamida (0,34 g) a acetato  
 de etilo seco (1 ml), y luego se le añadió oxiclórico  
 de fósforo (0,72 g) a 10°C. La mezcla se agitó a -5°C

30

para que solidificase. Se le añadió acetato de etilo seco (10 ml) y se añadió a la mezcla, a 0°C, ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,8 g), tras lo cual la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (4,9 g) a una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,54 g) en acetato de etilo seco (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 40°C, dando una solución transparente. Se añadió gota a gota a esta solución, a -20°C, la solución en acetato de etilo antes obtenida, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se trató posteriormente según una manera similar a la del Ejemplo 12, dando un polvo amarillo claro de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,9 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1680, 1630  $\text{cm}^{-1}$

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

ppm	9,89 (1H, d, J=8Hz)
	9,40 (1H, s)
	5,88 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,20 (1H, d, J=5Hz)
	4,33 (2H, s, ancho)
	4,01 (3H, s)
	3,93 (3H, s)
	3,73 (2H, s ancho)

#### Ejemplo 16

Se hicieron reaccionar ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (350 mg) y ácido 7-amino-

no-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-  
 -3-cefem-4-carboxílico (600 mg), según maneras similares  
 a las de los Ejemplos 12 y 15, dando ácido 7-[2-metoxiimi-  
 no-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-3-[1-(2-dimetilamino  
 5 etil)-1H-tetrazol-5-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (iso-  
 mero sin) (230 mg).

Espectro I.R. (Nujol)

1775, 1670, 1605  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $\delta_6$ -DMSO,  $^{\circ}$ )

10	ppm	9,85 (1H, d, J=8Hz)
		9,43 (1H, s)
		5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,15 (1H, d, J=5Hz)
		4,37 (2H, t, J=5Hz)
15		4,30 (2H, s ancho)
		3,98 (3H, s)
		3,65 (2H, s ancha)
		3,05 (2H, t, J=5Hz)
		2,38 (6H, s)

20 Ejemplo 17

Se añadió dicitclohexilcarbodiimida (0,99 g) a  
 temperatura ambiente a una solución de 7-amino-7-metoxi-3-  
 -(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato  
 de difenilmetilo (2,1 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml),  
 25 y luego se le añadió ácido 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-  
 -4-il)acético (isómero sin) (0,9 g) a temperatura ambiente,  
 dando un precipitado blanco. Tras agitar durante 2 días a  
 temperatura ambiente, el precipitado se separó por filtra-  
 ción y el filtrado se concentró bajo presión reducida, dan-  
 30 do un aceite marrón. El aceite se sometió a cromatografía

en columna sobre gel de sílice, se eluyó con una mezcla de cloroformo y acetato de etilo, y el eluato se concentró bajo presión reducida, dando 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmétilo (isómero sin)(1,78 g).

Espectro I.R. (Nujol)

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

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

10	ppm	10,24 (1H, s)
		9,37 (1H, s)
		7,06 - 7,72 (10H, m)
		6,82 (1H, s)
		5,19 (1H, s)
15		4,22 (2H, s ancha)
		3,94 (3H, s)
		3,79 (3H, s)
		3,64 (2H, s ancha)
		3,48 (3H, s)

Ejemplo 18

20 Se añadió anisol (0,86 ml) a temperatura ambiente a una solución de 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmétilo (isómero sin)(0,86 g) en 1,2-dicloroetano seco (10 ml), y luego se le añadió  
25 gota a gota ácido trifluoroacético (1,68 g) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Tras agitar la mezcla, se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa res

30

tante se siguió sometiendo a extracción con acetato de etilo (10 ml y 5 ml). Las capas de acetato de etilo se combinaron, y se le añadió una solución acuosa de hidrógeno fosfato dipotásico al 10% (20 ml). La mezcla se agitó, y la capa acuosa se separó. La capa de acetato de etilo se siguió sometiendo a extracción con solución acuosa de hidrógeno fosfato dipotásico al 10% (10 ml y 5 ml). Las capas acuosas se combinaron y lavaron, a su vez, con acetato de etilo (10 ml y 5 ml) y éter (10 ml). El disolvente restante en la capa acuosa se eliminó por burbujeo de nitrógeno gaseoso. La capa acuosa resultante se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, bajo enfriamiento con hielo. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida, dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido]-7-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,21 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1730, 1690  $\text{cm}^{-1}$

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

ppm	10,22 (1H, s)
	9,27 (1H, s)
	5,17 (1H, s)
4,22,	4,4 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
25	4,01 (3H, s)
	3,94 (3H, s)
	3,90 (2H, s)
	3,52 (3H, s)

Ejemplo 19

Los siguientes compuestos se obtuvieron según

una manera similar a la del Ejemplo 18.

(1) Acido 7- $\overline{\text{Z}}$ -2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido  $\overline{\text{Z}}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1760, 1705, 1660, 1590, 1530  $\text{cm}^{-1}$

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

ppm	9,68 (1H, s)
	9,58 (1H, d, J=8Hz)
	9,51 (1H, s)
	5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,20 (1H, d, J=5Hz)
	4,45 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
	4,07 (3H, s)
	3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J=17Hz)

(2) Acido 7- $\overline{\text{Z}}$ -2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetamido  $\overline{\text{Z}}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 90 a 90-98°C (desc.).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1725, 1680, 1530  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -DMSO;  $\delta^f$ )

ppm	9,82 (1H, d, J=8Hz)
	9,51 (1H, s)
	9,37 (1H, s)
	5,88 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,20 (1H, d, J=5Hz)
	4,44 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
	3,99 (3H, s)
	3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J=17Hz)

(3) Acido 7- $\overline{\text{Z}}$ -2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tiadia

zdl-2-il)acetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 175 a 178°C  
(desc.).

Espectro I.R. (Nujol)

5

3250, 1785, 1700, 1665, 1620,  
1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$

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

10

ppm 9,83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
9,57 (1H, s)  
5,87 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )  
5,18 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )  
4,43 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )  
4,00 (3H, s)  
3,70 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=17\text{Hz}$ )  
2,77 (3H, s)

15

(4) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(5-metil-1,3,4-tia-  
diazol-2-il)acetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 110 a 115°C  
(desc.).

20

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1780, 1730, 1680, 1630,  
1530  $\text{cm}^{-1}$

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

25

ppm 9,74 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )  
9,52 (1H, s)  
5,86 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )  
5,20 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )  
4,45 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )  
4,16 (3H, s)  
3,72 (2H,  $\text{AB}_q$ ,  $J=17\text{Hz}$ )

30

2,90 (3H, s)

(5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 115 a 120°C (desc.).

5

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1700, 1675, 1625, 1585  $\text{cm}^{-1}$ Espectro de R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\mathcal{J}$ )

ppm	9,6 (1H, s)
	9,55 (1H, d, $J=8\text{Hz}$ )
	9,30 (1H, s)
	5,82 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$ )
	5,18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$ )
	4,42 (2H, $\text{AB}_q$ , $J=13\text{Hz}$ )
	4,10 (3H, s)
	3,73 (2H, s ancho)

10

15

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1790, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$ 

20

Espectro de R.M.N. ( $\text{d}_6$ -acetona+ $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\mathcal{J}$ )

ppm	9,16 (1H, s)
	8,78 (1H, s)
	6,00 (1H, d, $J=5\text{Hz}$ )
	5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$ )
	4,43 (2H, s)
	4,00 (3H, s)
	3,80 (2H, s)

25

(7) Acido 7-[2-hidroxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-

30

17117

-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155 a 160°C  
(desc.).

Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -acetona+ $D_2O$ ,  $\mathcal{C}$ )

ppm	
9,00	(1H, s)
5,30	(1H, d, $J=4,5$ Hz)
5,07	(1H, d, $J=4,5$ Hz)
4,43	(2H, s)
4,03	(3H, s)
3,87	(2H, s)

(8) Acido 7- $\square$ -2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-  
-il)acetamido- $\square$ cefalosporánico (isómero anti)

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1680, 1640  $cm^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\mathcal{C}$ )

ppm	
9,72	(1H, s)
9,60	(1H, d, $J=8$ Hz)
5,88	(1H, dd, $J=5, 8$ Hz)
5,23	(1H, d, $J=5$ Hz)
4,87	(2H, AB <sub>q</sub> , $J=13$ Hz)
4,07	(3H, s)
3,60	(2H, AB <sub>q</sub> , $J=17$ Hz)
2,04	(3H, s)

(9) Acido 7- $\square$ -2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-  
-il)acetamido- $\square$ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 104 a 115°C  
(desc.).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1785, 1730  $cm^{-1}$

Espectro de R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\mathcal{C}$ )

ppm	
9,72	(1H, s)

9,61 (1H, d, J=8Hz)  
 5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,15 (1H, d, J=5Hz)  
 4,38 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 4,07 (3H, s)  
 3,70 (2H, s ancho)  
 2,67 (3H, s)

5

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

10

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1790, 1730, 1690, 1630 cm<sup>-1</sup>

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

ppm 9,78 (1H, s)  
 9,66 (1H, d, J=8Hz)  
 5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,17 (1H, d, J=5Hz)  
 4,33 (2H, s ancho)  
 4,10 (3H, s)  
 3,93 (3H, s)  
 3,69 (2H, s ancho)

15

20

(11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(1,2,5-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 111 a 120°C.

25

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1725, 1670, 1620, 1550 cm<sup>-1</sup>

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

ppm 9,77 (1H, d, J=8Hz)  
 9,58 (1H, s)  
 9,13 (1H, s)

30

17117

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

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

4,43 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

4,02 (3H, s)

3,68 (2H, s ancho)

(12) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-  
acetamido  $\square$ -cefalosporánico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1790, 1735, 1680 cm<sup>-1</sup>

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

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

9,40 (1H, s)

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

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

4,83 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)

3,97 (3H, s)

3,55 (2H, s ancho)

2,00 (3H, s)

(13) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-  
-il)acetamido  $\square$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),  
p. de f. 111 a 116°C (desc.).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1785, 1720, 1660, 1600

1548 cm<sup>-1</sup>

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

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

9,37 (1H, s)

5,78 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

3,97 (3H, s)

3,45 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

2,00 (3H, s)

(14) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-acetamido  $\square$ -3-carbamofloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>Espectro de R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\sigma$ )

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

9,36 (1H, s)

10

6,54 (2H, s)

5,87 (1H, dd, J=5, 9Hz)

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

4,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,96 (3H, s)

15

3,51 (2H, s ancho)

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

20

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1680, 1630 cm<sup>-1</sup>Espectro de R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\sigma$ )

ppm 9,89 (1H, d, J=8Hz)

9,40 (1H, s)

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

25

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

4,33 (2H, s ancho)

4,01 (3H, s)

3,93 (3H, s)

3,73 (2H, s ancho)

30

(16) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-

17117

-il)acetamido-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-  
-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

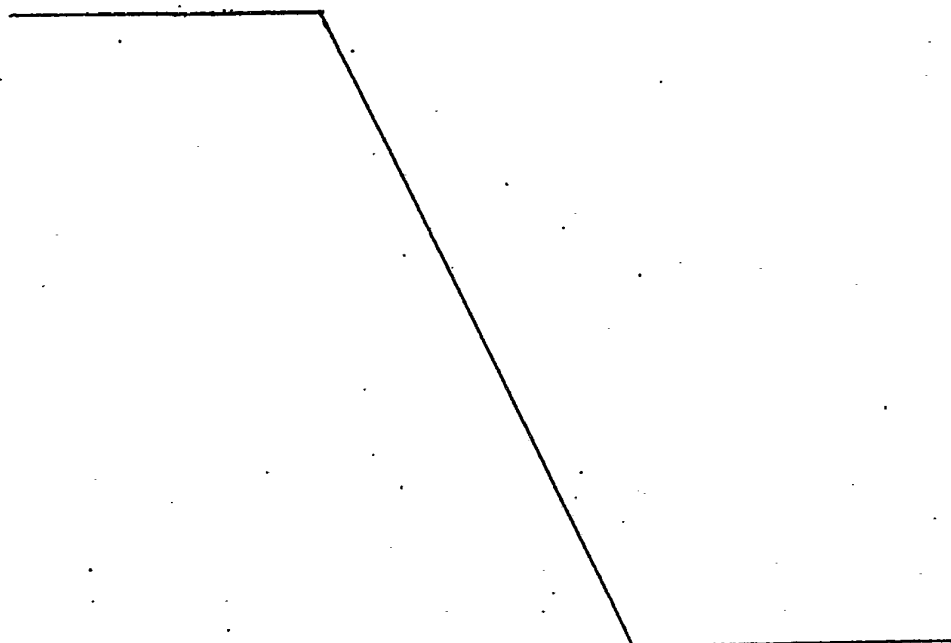
Espectro I.R. (Nujol)

1775, 1670, 1605  $\text{cm}^{-1}$

5

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

ppm	9,85 (1H, d, J=8Hz)
	9,43 (1H, s)
	5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,15 (1H, d, J=5Hz)
10	4,37 (2H, t, J=5Hz)
	4,30 (2H, s ancho)
	3,98 (3H, s)
	3,65 (2H, s ancho)
	3,05 (2H, t, J=5Hz)
15	2,38 (6H, s)

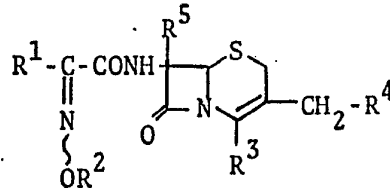


17117

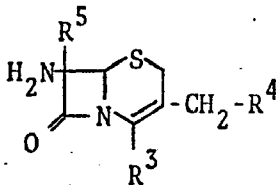
## - REIVINDICACIONES -

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

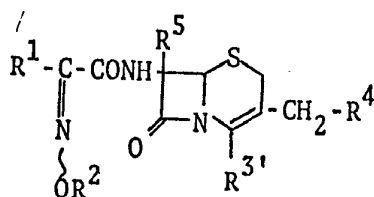
10 1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituídos en las posiciones 3 y 7, de fórmula



20 en la que R<sup>1</sup> es tiadiazolilo o isotiazolilo, cada uno de los cuales puede tener sustituyente(s) adecuado(s), R<sup>2</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior, R<sup>3</sup> es carboxi o carboxi protegido, R<sup>4</sup> es hidrógeno, aciloxi, o un grupo heterocíclico tio que puede tener sustituyente(s) adecuado(s), y R<sup>5</sup> es hidrógeno o alcoxilo inferior, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula





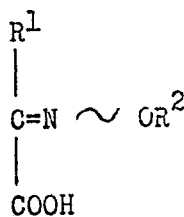


5

donde  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son cada uno como se han definido anteriormente y  $\text{R}^{3'}$  es carboxi protegido, o una sal del mismo, a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxilo.

10

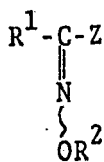
3<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula



15

donde  $\text{R}^1$  es tiadiazolilo o isotiazolilo, cada uno de los cuales puede tener sustituyente(s) adecuado(s), y  $\text{R}^2$  es hidrógeno o alcoholo inferior, o sales del mismo, que comprende someter un compuesto de fórmula

20



25

donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son, individualmente, como se han definido anteriormente, y  $\text{Z}$  es carboxi protegido, a una reacción de eliminación del grupo protector de carboxi.

30

4<sup>a</sup>.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS

DE ACIDO 3-CEFEM-4-CARBOXILICO DISUSTITUIDOS EN LAS POSI-  
CIONES 3 Y 7.

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

5

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

Madrid, 30. NOV. 1977

P.A.

Oscar de Elzaburu  
Por Poder.



17117.

fb.