

20 JUL. 1978

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

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

11	NUMERO	465.460
21	FECHA DE PRESENTACION	27-12-1977

10 A I



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

130	PRIORIDADES:	22	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	160698/1976		27-12-1976		Japón
	146327/1977		5-12-1977		"
			11-11-1977		"

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

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINAS"

Int. Cl. C07D501/34 // A61K31/545

71 SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(File: 1778)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

72 INVENTOR (ES)

Takao Takaya, Takashi Masugi, Takashi Ogino y Kiyoshi Tsuji

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.-67.793)

1 La presente invención se refiere a nuevos compues-
tos de cefalosporina y a sales de los mismos farmacéutica-
mente aceptables. Más particularmente, la invención se re-
fiere a nuevos compuestos de cefalosporina y sales farmacéu-
ticamente aceptables de los mismos que tienen actividades
5 antibacterianas, a procedimientos para la preparación de
los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden
los mismos, y a un método de utilización de los mismos te-
rapéuticamente en el tratamiento de enfermedades infeccio-
sas en los seres humanos y en los animales.

10 De acuerdo con ello, es un objeto de la presente
invención proporcionar compuestos de cefalosporina y sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son alta-
mente activos(as) contra cierto número de bacterias patóge-
nas.

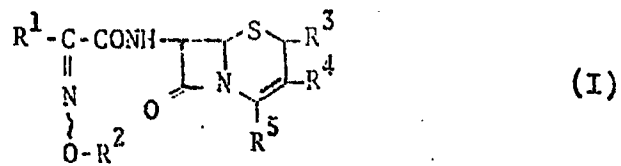
15 Otro objeto de la presente invención es proporcio-
nar procedimientos para la preparación de compuestos de ce-
falosporina y sales farmacéuticamente aceptables de los mis-
mos.

20 Un objeto adicional de la presente invención es pro-
porcionar composiciones farmacéuticas que comprenden, como
ingrediente activo, dichos compuestos de cefalosporina o sa-
les farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Todavía otro objeto de la presente invención es pro-
porcionar un método para el tratamiento de enfermedades in-
fecciosas causadas por bacterias patógenas en los seres hu-
manos y los animales.

30 Los compuestos de cefalosporina que constituyen un
objeto de la presente invención pueden representarse por la
fórmula (I) siguiente:

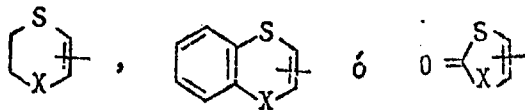
1



5

en la que R_1 es un grupo de la fórmula:

10



, en las que

15

X es azufre, oxígeno o imino sustituido o no sustituido,

R^2 es hidrógeno, o un resto hidrocarburado alifático saturado o insaturado,

R^3 es hidrógeno o alcohol inferior,

20

R^4 es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior, aciloximetilo o heterocíclico-tiométilo que puede estar sustituido con alcohol inferior; y

R^5 es carboxi o su derivado,

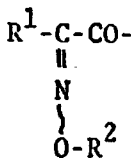
y sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

En las fórmulas de los compuestos objetivo (I), y en los compuestos de partida correspondientes (III), debe entenderse que la estructura parcial de la fórmula:

30

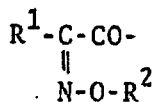
1



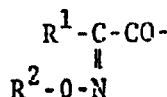
5

incluye los isómeros sin y anti, las estructuras de los cuales se representan por las fórmulas:

10



y



(A)

(A')

15

isómero sinisómero anti

20

En esta memoria descriptiva, con relación a todos los compuestos que tienen la estructura parcial arriba mencionada, se hace referencia a los compuestos que tienen la estructura geométrica mostrada por la fórmula (A) como "isómero sin", y se hace referencia a los compuestos que tienen la estructura alternativa mostrada por la fórmula (A') como "isómero anti".

25

En la descripción anterior y en descripciones subsiguientes de la presente memoria descriptiva, ejemplos adecuados e ilustraciones adecuadas de las diversas definiciones que intenta incluir la presente invención dentro del alcance de la misma se explican en detalle como sigue.

30

El término "inferior" tiene por objeto designar 1 a 6 átomos de carbono, a no ser que se especifique otra cosa.

1 "Resto hidrocarburado alifático saturado o insatura
do" para R^2 puede incluir alcoholo inferior, alquenilo infe
rior y alquinilo inferior, y más particularmente puede in-
cluir alcoholo inferior recto o ramificado tal como metilo,
5 etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo,
pentilo, neopentilo, hexilo y similares, preferiblemente uno
que tenga 1 a 4 átomos de carbono;

alquenilo inferior recto o ramificado tal como vinilo, ali-
lo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propeni-
lo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-
10 -hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo y similares, preferible-
mente uno que tenga 2 a 4 átomos de carbono; y

alquinilo inferior recto o ramificado tal como etinilo, 1-
-propinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo,
2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexini-
15 lo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares, preferiblemente uno
que tenga 2 a 4 átomos de carbono.

"Alcoholo inferior" para R^3 y R^4 puede incluir al-
coholo recto o ramificado como se ha ilustrado arriba, pre-
feriblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono y, lo
20 más preferiblemente, metilo.

"Halógeno" para R^4 puede ser cloro, bromo, yodo y
flúor.

El resto "acilo" de "aciloximetilo" para R^4 puede
25 incluir alcanóilo inferior y carbamoilo sustituido o no
sustituido; particularmente, un alcanóilo inferior adecua-
do puede ser formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobu-
tirilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, y aná-
logos, y carbamoilo adecuado sustituido o no sustituido pue-
30 de incluir carbamoilo, N-alcoholo inferior-carbamoilo (p.

1 ej., N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, etc.), N-arilcar
bamoilo (p.ej., N-fenilcarbamoilo, etc.), N-(alcanoilo in-
ferior sustituido o no sustituido)carbamoilo (p.ej., N-ace
5 tilcarbamoilo, N-tricloroacetilcarbamoilo, etc.), y análo-
gos. Y ejemplos más preferidos del "aciloximetilo" son car
bamoiloximetilo, acetiloximetilo y análogos.

"Imino sustituido" para X en la definición de "R¹"
significa un grupo imino sustituido por un sustituyente que
es eliminable, y dicho sustituyente puede incluir un grupo
acilo y el otro grupo protector convencional. Asimismo, di-
10 cho grupo acilo puede incluir acilo alifático, acilo que
tiene un anillo aromático y análogos.

Acilo alifático adecuado puede ser alcanoilo infe-
rior (p.ej., formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobu
15 tirilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.);
alcoxicarbonilo inferior (p.ej., metoxicarbonilo, etoxicar
bonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, iso
propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc.butoxicarbonilo,
pentiloxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbo
20 nilo, etc.);y alcoxi inferior-alcanoilo (p.ej., metoxiaceti-
lo, etoxiacetilo, metoxipropionilo, etc.), más preferible-
mente alcanoilo que tenga 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos adecuados del acilo que tiene un anillo
aromático pueden ser aralcanoilo inferior (p.ej., fenilace
25 tilo, fenilpropionilo, etc.); aralcoxicarbonilo inferior
(p.ej., benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.); y
aróilo (p.ej., benzoilo, toluoilo, naftoilo, ftaloilo, in
dancarbonilo, etc.).

El resto acilo como se ha indicado arriba (especial
30 mente, el resto alcano y el anillo aromático en el acilo)

1 puede tener al menos un sustituyente adecuado tal como halógeno (p.ej., cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi inferior, haloalcoholo (p.ej., trifluorometilo, etc.), y análogos.

5 Ejemplos adecuados del acilo que tiene dicho(s) sustituyente(s) pueden ser:

alcanoílo sustituido tal como mono(o di o tri)-haloalcanoílo inferior (p.ej., trifluoroacetilo, tricloroacetilo, etc.), mono(o di o tri)haloalcanoilcarbamoílo inferior (p.ej., tricloroacetilcarbamoílo, etc.), aralcanoílo inferior sustituido (p.ej., 4-clorofenilacetilo, 3-cloro-4-hidroxifenilacetilo, 4-nitrofenilacetilo, 4-metoxifenilacetilo, 4-fluorofenilacetilo, 4-trifluorometilfenilacetilo, etc.);

15 haloalcoxicarbonilo inferior (p.ej., cloroetoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, etc.);

aralcoxicarbonilo inferior sustituido tal como haloaralcoxicarbonilo inferior (p.ej., 4-clorobenciloxicarbonilo, 3,4-diclorobenciloxicarbonilo, 4-trifluorometilbenciloxicarbonilo, etc.);

20 alcoxi inferior-aralcoxicarbonilo inferior (p.ej., 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, etc.);

25 aroílo sustituido tal como haloaróilo (p.ej., 4-clorobenzoílo, 3,4-diclorobenzoílo, 3-trifluorometilbenzoílo, 4-bromobenzoílo, etc.); alcoxiaróilo inferior (p.ej., 4-metoxibenzoílo; 3,4,5-trimetoxibenzoílo, etc.); 4-nitrobenzoílo, 4-metoxi-3-nitrobenzoílo, saliciloílo, 4-hidroxi-3-clorobenzoílo, 5-hidroxi-2-naftoílo; y similares.

30 El resto "heterocíclico" del "heterocíclico-tiometi

- 1 lo que puede estar sustituido con alcohol inferior" para
R⁴ puede incluir un grupo heterocíclico saturado o insaturado, monocíclico o condensado, y preferiblemente un grupo heterocíclico tal como un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, su N-óxido, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (p.ej., 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (p.ej., 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.;
- 5
- 10 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno (p.ej., pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno (p.ej., indolilo, isoindolilo, indolizino, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc.);
- 15
- 20 un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (p.ej., 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;
- 25 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., morfolinilo, etc.);
- 30 un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.);
- un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de ni

1 -trógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (p.ej., 1,2, 4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.;

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros, que contenga 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., tiazolidinilo, etc.);

5 un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (p.ej., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y análogos, y dicho grupo heterocíclico puede estar sustituido con alcohol inferior tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 10 butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc.

"Su derivado" para R⁵ significa "derivado en el grupo carboxi", y puede incluir carboxi esterificado en el que dicho éster puede ser un éster tal como éster de alcohol inferior (p.ej., éster metilo, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster terc.butílico, éster pentílico, éster terc. 15 pentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc.); éster de alqueno inferior (p.ej., éster vinílico, éster alílico, etc.); éster de alquino inferior (p.ej., éster etínico, éster propinílico, etc.); éster de alcoxialcohol inferior (p.ej., éster metoximetílico, éster etoximetílico, éster isopropoximetílico, éster 1-metoxietílico, éster 1-etoxietílico, etc.); éster de alcoholtialcohol inferior (p.ej., éster metiltiometílico, éster etiltiometílico, éster etiltioetílico, éster isopropiltiometílico, etc.); éster de mono(o di o tri)-haloalcohol inferior (p.ej., éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc.); éster

30

11018

1 ter de alcanoiloxi inferior-alcoholo inferior (p.ej., éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-acetoximetílico, éster 2-propioniloxietílico, etc.);

5 éster de alcanosulfonilo inferior-alcoholo inferior (p.ej., éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc.);

10 éster de aralcoholo inferior, por ejemplo, éster de fenilalcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyentes adecuados (p.ej., éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster tritílico, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxi-3,5-diterc.butilbencílico, etc.);

15 éster arílico que puede tener uno o más sustituyentes adecuados (p.ej., éster fenílico, éster toílico, éster terc.butilfenílico, éster xilílico, éster mesitílico, éster cumenílico, etc.); éster de tri(alcoholo inferior)-sililo, y análogos.

20 Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables del compuesto objetivo (I) son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal inorgánica, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (p.ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.) y una sal de metal alcalino-térreo (p.ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.),

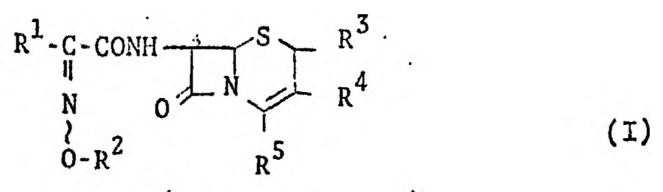
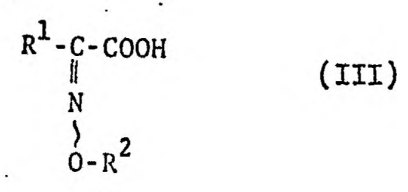
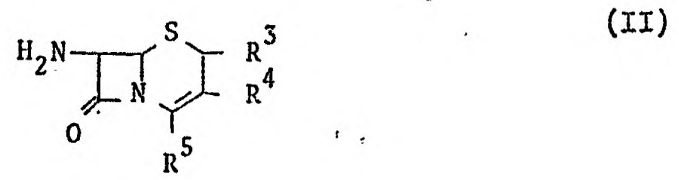
25 sal de amonio, etc.; una sal orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (p.ej., sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietanolamina, sal de trietanol-

30

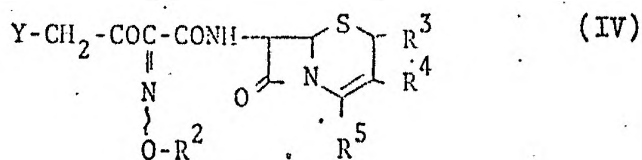
1 -mina, sal de tris(hidroximetilamino)metano, etc.) etc.;
 una sal de aminoácido (p.ej., sal de arginina, sal de lisi-
 na, etc.), y análogas, entre las cuales la sal farmacéutica-
 mente aceptable preferida es una sal de metal alcalino y
 una sal de metal alcalino-térreo.

5 De acuerdo con la presente invención, los compues-
 tos objetivo (I) y las sales farmacéuticamente aceptables
 de los mismos se pueden preparar por los procedimientos
 que se ilustran en el esquema siguiente:

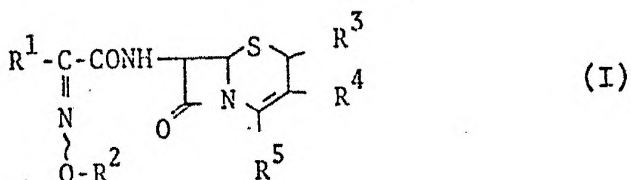
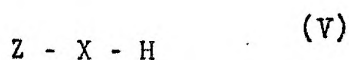
10 Procedimiento 1:



donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos como se
 ha definido arriba.

1 Procedimiento 2:

5

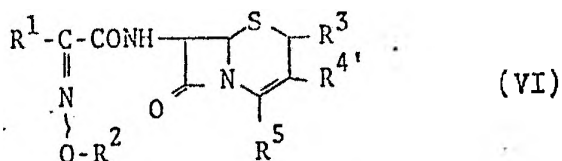


10

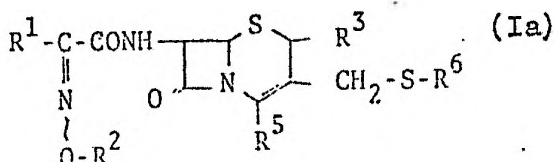
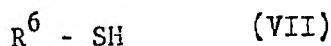
15 donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y X son cada uno de ellos como se ha definido arriba,

Y es un resto de ácido, y

Z es 2-mercaptoetilo, alcoxi inferior (tiocarbonilo) o 2-mercaptofenilo.

20 Procedimiento 3:

25



30

1 - donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son cada uno de ellos como se ha de-
finido arriba,

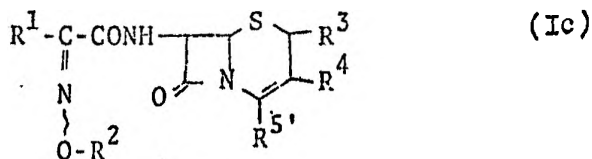
$R^{4'}$ es aciloximetilo, y

R^6 es un grupo heterocíclico que puede estar sus-
tituido con alcoholo inferior.

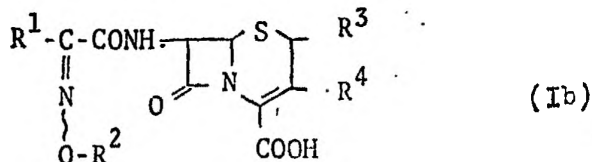
5

Procedimiento 4:

10



15



donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno de ellos como se ha de-
finido arriba, y

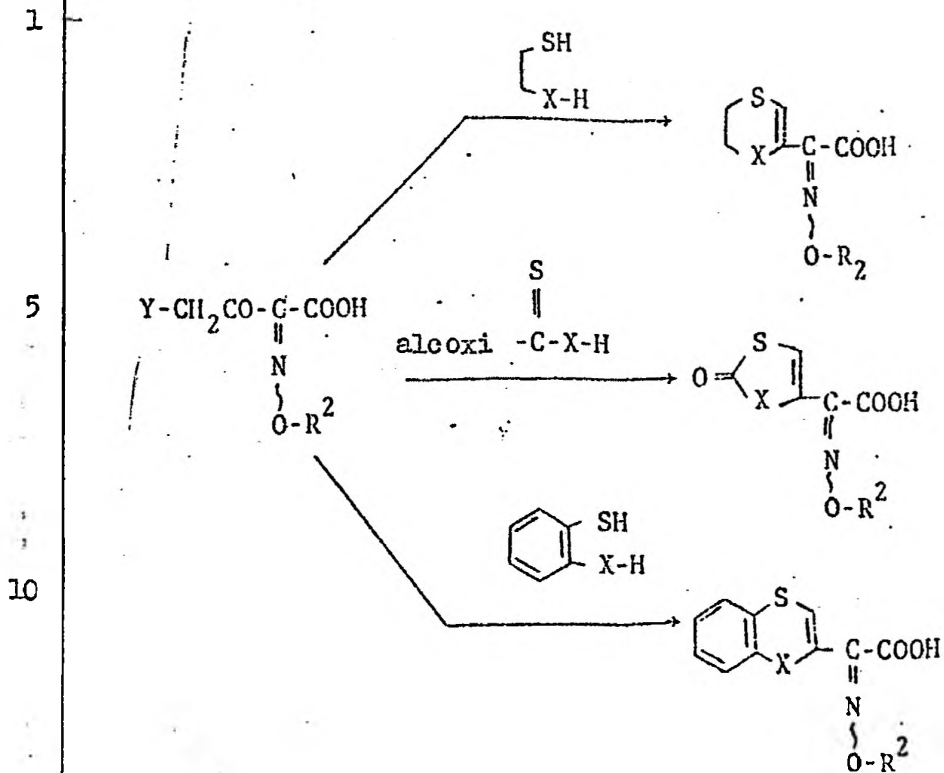
20

$R^{5'}$ es un derivado de grupo carboxi.

Los compuestos de partida (III) que se utilizan en
el Procedimiento 1 son nuevos y pueden prepararse por los
procedimientos que se ilustran en el esquema siguiente:

25

30



donde, R², X e Y son cada uno de ellos como se ha definido arriba.

Más particularmente, por ejemplo, se puede preparar el ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin) haciendo reaccionar 2-mercaptoetanol con 2-cloroacetil-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin) (denominado alternativamente 4-cloro-3-oxo-2-metoxiiminobutirato de etilo (isómero sin), e hidrolizando luego el producto resultante. Los otros compuestos de partida (III) se pueden preparar también de una manera similar al método arriba indicado, y la preparación particular de los mismos se mencionará más adelante en la "Preparación del compuesto de partida".

Los procedimientos para preparar los compuestos objeto (I) se explicarán en detalle a continuación.

1 Procedimiento 1.

5 El compuesto objeto (I) y la sal del mismo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto (II), su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo con un ácido acético disustituido (III), su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo.

10 El derivado reactivo adecuado en el grupo amino del compuesto (II) puede incluir un derivado reactivo convencional utilizado en amidación, por ejemplo, un derivado de sililo formado por la reacción del compuesto (II) con un compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida, etc.; isocianato, isotiocianato, etc.; una base de Schiff o su isómero de tipo enamina tautómero formado por la reacción del compuesto (II) con un compuesto aldehídico (p.ej., acetaldehído, isopentaldehído, benzaldehído, aldehído salicílico, fenilacetaldehído, p-nitrobenzaldehído, m-clorobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, hidroxinaftoaldehído, furfural, tiofencarboaldehído, etc.) o un compuesto cetónico (p.ej., acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetilacetona, acetoacetato de etilo, etc.), y similares.

15 Como referencia de las sales adecuadas del compuesto (II) pueden citarse las ilustradas arriba para el compuesto (I).

25 Las sales adecuadas del compuesto (III) pueden incluir una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p.ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de metal alcalino-térreo (p.ej., sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal con una base orgánica tal como

1 trimetilamina, trietilemina, y similares.

Los derivados reactivos adecuados en el grupo carboxi del compuesto (III) pueden incluir, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y análogos, y preferiblemente cloruro de ácido, bromuro de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (p.ej. ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc.), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático (p.ej. ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, etc.), ácido carboxílico aromático (p.ej. ácido benzoico, etc.); un anhídrido de ácido simétrico; una amida de ácido activada con imidazol, imidazol sustituido en posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; un éster activado (p.ej., éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetilaminometílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolílico, un éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi ftalimida, 1-hidroxi benzotriazol, 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc.), y similares. El derivado reactivo adecuado puede seleccionarse opcionalmente entre los anteriores de acuerdo con la clase del compuesto (III)

1 -que vaya a utilizarse en la práctica.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no influya desfavorablemente en la reacción. Entre estos disolventes, pueden utilizarse disolventes hidrófilos en una mezcla con agua.

10 Cuando el ácido acético disustituido (III) se utiliza en forma del ácido libre o de la sal en esta reacción, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de condensación convencional tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-ethyl-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonilbis(2-metilimidazol), pentametilencetena-N-ciclohexilimina, difenilcetena-N-ciclohexilimina, etoxiacetileno, éter β -clorovinilético, 1-(4-clorobencenosulfoniloxi)-20 -6-cloro-1H-benzotriazol, fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo, triclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de N-etilbenzisoaxazolio, N-etil-5-fenil-isoxazolio-3'-sulfonato, reactivo de Vilsmeier 25 preparado por la reacción de dimetilformamida con cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, fosgeno, o similares.

En la presente reacción como se ha explicado arriba, debe observarse que, en el caso de que el compuesto de 30 partida (III) se haga reaccionar con el compuesto (II) o

1 su derivado reactivo en el grupo amino o la sal del mismo
en presencia de, por ejemplo, pentacloruro de fósforo, clo
ruro de tionilo, etc., puede aislarse usualmente un isóme
ro anti del compuesto objeto (I) o una mezcla del isómero
anti y los isómeros sin de aquél, y un isómero sin del com
5 puesto buscado (I) puede aislarse bastante difícilmente co
mo producto único incluso si se utiliza un isómero sin del
compuesto de partida (III). Puede comprenderse que la ten
dencia de tal isomerización en la reacción conducida por
el método que se ha explicado arriba se debe al hecho de
10 que el isómero sin menos estable tiende a isomerizarse par
cialmente o completamente en el correspondiente isómero an
ti más estable en el curso de tal reacción, por ejemplo en
la denominada etapa de activación del compuesto (III), de
tal modo que se aísla el isómero más estable, es decir, el
15 isómero anti del compuesto objeto (I) como el producto de
la reacción.

De acuerdo con ello, con el fin de obtener un isó
mero sin del compuesto objeto (I) selectivamente y con ren
dimiento elevado, es necesario utilizar un isómero sin del
20 compuesto de partida (III), y conducir la reacción en las
condiciones de reacción seleccionadas. Es decir, que puede
obtenerse un isómero sin del compuesto objeto (I) más selec
tivamente y con rendimiento más alto conduciendo la reac
ción del compuesto (II) con un isómero sin del compuesto de
25 partida (III) preferiblemente, por ejemplo, en presencia de
un reactivo de Vilsmeier como se ha mencionado arriba y en
condiciones aproximadamente neutras.

1 Procedimiento 2.

El compuesto objeto (I) y la sal del mismo pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto (IV) o su sal con un compuesto (V) o su sal.

5 El "resto de ácido" para Y del compuesto de partida (IV) puede ser halógeno (p.ej., cloro, bromo, yodo o flúor), tosilato, mesilato, o análogos, preferiblemente halógeno.

Las sales adecuadas del compuesto (IV) pueden ser las mismas que las de los compuestos (II).

10 Las sales adecuadas del compuesto (V) pueden incluir una sal de metal alcalino (p.ej., sal de sodio, sal de potasio, etc.), una sal de ácido inorgánico (p.ej., clorhidrato, etc.), y análogos.

15 Ejemplos adecuados de "alcoxi inferior(tiocarbonilo)" para Z pueden incluir metoxi(tiocarbonilo), etoxi(tiocarbonilo), propoxi(tiocarbonilo), isopropoxi(tiocarbonilo), butoxi(tiocarbonilo), terc.butoxi(tiocarbonilo), pentiloxi(tiocarbonilo), hexiloxi(tiocarbonilo), y análogos, más preferiblemente metoxi(tiocarbonilo) o etoxi(tiocarbonilo).

20 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente tal como agua, alcohol (p.ej., metanol, etanol, propanol, butanol, etc.), N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en
25 la reacción. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se conduce preferiblemente dentro del intervalo de calentamiento hasta la temperatura ambiente.

30 En esta reacción, con objeto de obtener un isómero sin del compuesto objeto (I) selectivamente, puede ser pre

1 ferible conducir la reacción utilizando un isómero sin del
compuesto de partida (IV) en condiciones suaves. Adicional-
mente, debe tenerse en cuenta que la reacción puede condu-
cirse preferiblemente en presencia de un agente deshidra-
tante.

5

Procedimiento 3.

El compuesto objeto (Ia) y la sal del mismo pueden
prepararse por reacción de un compuesto (VI) o su sal con
10 un compuesto (VII) o su derivado reactivo en el grupo mer-
capto.

El compuesto de partida (VI) a utilizar en el pre-
sente procedimiento puede prepararse haciendo reaccionar
el compuesto (II) en el que R⁴ es aciloximetilo, su deriva-
15 do reactivo en el grupo amino o su sal con el compuesto
(III), su derivado reactivo en el grupo carboxi o su sal
sustancialmente en las mismas condiciones de reacción que
se han indicado para la preparación del compuesto (I) como
se ha especificado en la explicación del Procedimiento I
20 anterior.

El derivado reactivo adecuado en el grupo mercapto
del compuesto (VII) puede incluir una sal metálica tal co-
mo una sal de metal alcalino (p.ej., sal de sodio, sal de
potasio, etc.), una sal de metal alcalino-térreo (p.ej.,
25 sal de magnesio, etc.), y análogas.

La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente
en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitro-
benceno, N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, sulfóxido
30 de dimetilo, o cualquier otro disolvente orgánico que no

1 influya desfavorablemente en la reacción o una mezcla opcio
nal de los mismos, preferiblemente en un disolvente de po-
laridad bastante alta. La reacción se lleva a cabo preferi-
blemente en condiciones aproximadamente neutras. Cuando el
compuesto (VI) o el compuesto (VII) se utilizan en forma li-
5 bre, la reacción se conduce preferiblemente en presencia de
una base tal como un hidróxido de metal alcalino, carbonato
de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, trialcohi-
lamina, o análogas. La reacción se lleva a cabo usualmente
a la temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente
10 alta.

Procedimiento 4.

15 El compuesto objeto (Ib) puede prepararse sometien-
do un compuesto (Ic) a una reacción para transformar un de-
rivado de grupo carboxi en grupo carboxi.

Como ejemplos adecuados del derivado de grupo car-
boxi para R^{5'} pueden servir de referencia los que se han
citado ilustrativamente antes en esta memoria para R⁵ del
20 compuesto (I).

La presente reacción se lleva a cabo por métodos
convencionales, tales como hidrólisis, reducción o análo-
gos.

25 Un ácido adecuado para la hidrólisis incluye un áci-
do orgánico o un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido fórmico,
ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, áci-
do p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico, y análogos. Un
ácido preferible es aquél que pueda separarse fácilmente
30 de la mezcla de reacción por un método convencional tal co

1 -mo destilación a presión reducida, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, etc. La hidrólisis ácida pueda llevarse a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente. Un disolvente adecuado incluye un disolvente orgánico convencional, agua o una mezcla de
5 los mismos.

La hidrólisis básica se conduce en presencia de una base. Una base adecuada incluye, por ejemplo, una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (p.ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino-térreo (p.ej., hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, etc.), carbonato de metal alcalino (p.ej., carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), carbonato de metal alcalino-térreo (p.ej., carbonato de magnesio, carbonato de calcio, etc.), bicarbonato de metal alcalino (p.ej., bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc.), fosfato de metal alcalino-térreo (p.ej., fosfato de magnesio, fosfato de calcio, etc.), hidrogenofosfato de metal alcalino (p.ej., hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico, etc.), o análogos, y una base orgánica
15 tal como acetato de metal alcalino (p.ej., acetato de sodio, acetato de potasio, etc.), alcóxido de metal alcalino (p.ej., metóxido de sodio, etóxido de sodio, propóxido de sodio, etc.), trialcohilamina (p.ej., trimetilamina, trietilamina, etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo(4,3,0)-5-noneno, 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano, 1,5-diazabicyclo-(5,4,0)-7-undeceno, o análogos. La hidrólisis básica se lleva a cabo a menudo y preferiblemente en agua o en un disolvente orgánico hidrófilo
20 o húmedo, o una mezcla de los mismos. La reducción puede
30

1 -conducirse con un agente reductor convencional que se utiliza para transformar el derivado de grupo carboxi en un grupo carboxi, por ejemplo, un borohidruro de metal alcalino (p.ej., borohidruro de sodio, etc.), paladio-carbono, óxido de paladio, óxido de platino y análogos.

5 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del derivado de grupo carboxi y con el método a aplicar, y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones suaves tales como con enfriamiento, a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente alta.

10 En cuanto al compuesto objeto (I) preparado de acuerdo con los procedimientos que anteceden, en el caso de que el compuesto (I) sea un compuesto en el que X es un grupo imino sustituido, dicho compuesto puede someterse a reacción de eliminación para eliminar un sustituyente del grupo imino sustituido en lugar de X de aquél por un método convencional bien conocido tal como hidrólisis, reducción o análogos para proporcionar el compuesto (I) en el que X es un grupo imino. Los métodos de hidrólisis y reducción y las condiciones de reacción (p.ej., temperatura de reacción, disolvente, etc.) son sustancialmente los mismos que se han ilustrado en el Procedimiento 4 anterior.

15 20 Cuando el compuesto objeto (I) tiene un grupo carboxi libre en la posición 4 y/o un grupo imino libre en lugar de X, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable por un método convencional.

25 30 Y adicionalmente, cuando el compuesto (I) obtenido de acuerdo con el procedimiento que se ha explicado arriba es un ácido carboxílico libre o su sal, puede convertirse

1 -en el correspondiente éster del mismo. La reacción de este
rificación se lleva a cabo por un método convencional en
un disolvente que no afecta desfavorablemente a la reacción,
por ejemplo, N,N-dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo,
cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetra
5 hidrofurano, acetato de etilo, o análogos. La temperatura
de reacción no es crítica, pero la reacción se conduce pre
feriblemente dentro del intervalo que va desde el enfria
miento hasta la temperatura ambiente.

Adicionalmente, debe observarse que la presente in
10 vención puede incluir, dentro de su alcance, aquellos casos
en que el imino sustituido y/o el derivado en el grupo car
boxi se transforman en el grupo imino libre y/o el grupo
carboxi libre correspondientes durante la reacción o el tra
tamiento posterior en los procedimientos que se han expli
15 cado arriba.

El compuesto objeto (I) obtenido de acuerdo con
los procedimientos que se han explicado arriba puede aislarse
y purificarse de un modo convencional.

Como se ha mencionado anteriormente en esta memo
20 ria, existe isomerización entre el "isómero sin" y el "isó
mero anti" en los compuestos (I) buscados como objeto y
en el compuesto de partida (III), y el equilibrio está des
plazado hacia el isómero anti, más estable. De acuerdo con
ello, en el curso de los procedimientos antes mencionados
25 para la preparación del compuesto objeto (I) que incluyen
las etapas de aislamiento y purificación, puede producirse
dicha isomerización y se puede aislar ocasionalmente un
isómero anti del compuesto objeto (I) como producto final
30 principal aun cuando se utilice como compuesto de partida

1 un isómero sin del compuesto (III), (IV), (VI) o (Ic). Por
esta razón, debe indicarse que, en el caso de la prepara-
ción de un isómero sin del compuesto objeto (I) por la
reacción del compuesto (II) con un compuesto (III), la
reacción citada del compuesto (II) con un isómero sin del
5 compuesto (III) se conducirá preferiblemente en presencia
del reactivo de Vilsmeier antes mencionado, el cual es un
agente de condensación más preferido para evitar la isome-
rización geométrica indeseada como se ha mencionado arriba.

Adicionalmente, debe indicarse que, en la reacción
10 antes mencionada y/o en el post-tratamiento de la mezcla
de reacción, el isómero tautómero antes citado se puede
transformar ocasionalmente en el otro isómero tautómero,
y tal caso está incluido también en el alcance de la pre-
sente invención.

15 En el caso de que se obtenga una mezcla del isóme-
ro sin y el isómero anti del compuesto objeto (I), éstos
pueden separarse por un método convencional tal como cro-
matografía en columna sobre gel de sílice, cromatografía
en fase líquida a presión elevada, recristalización frac-
20 cionada, hidrólisis selectiva, o procedimientos análogos.

El compuesto objeto (I) o la sal farmacéuticamen-
te aceptable del mismo de la presente invención son com-
puestos nuevos que exhiben altas actividades antibacteria-
nas, inhibiendo el desarrollo de una gran diversidad de
25 microorganismos patógenos que incluyen bacterias Gram-posi-
tivas y Gram-negativas, y son útiles como agentes antibac-
terianos.

30 Particularmente, debe indicarse que un isómero sin
del compuesto objeto (I) tiene actividades antibacterianas

1 mucho más altas que el correspondiente isómero anti del compuesto (I), y de acuerdo con ello un isómero sin del compuesto objeto (I) se caracteriza por tener una gran superioridad sobre el correspondiente isómero anti en valor terapéutico.

5 A continuación, con objeto de mostrar la utilidad del compuesto objeto (I), se presentan en lo que sigue los datos de ensayo de algunos compuestos (I) representativos.

ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA IN VITRO

10

1. Método de ensayo

15

La actividad antibacteriana in vitro se determinó por el método de doble dilución en placas de agar como se describe a continuación.

20

La cantidad tomada con un anillo normalizado de un cultivo obtenido durante una noche de cada cepa de ensayo en caldo Trypticase-soja (aproximadamente 10^6 células vivas por ml se extendió en franjas sobre agar de infusión de corazón (agar HI) que contenía concentraciones escalonadas de antibióticos, y la concentración mínima inhibidora (MIC) se expresó en términos de $\mu\text{g/ml}$ después de incubación a 37°C durante 20 horas.

25

2. Compuestos de ensayo

Nº 1.- Acido 7-[2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido]cefalosporénico (isómero sin).

Nº 2.- Acido 7-[2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-meto-

30

- 1 xiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- Nº 3.- Acido 7- $\overline{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetile $\overline{3}$ -cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 Nº 4.- Acido 7- $\overline{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- Nº 5.- Acido 7- $\overline{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

3. Resultados de los ensayos

MIC (μ g/ml)

15

Compuesto No.	1	2	3	4	5
Cepa					
Staphylococcus aureus 209-P JC-1	3,13	3,13	6,25	0,39	6,25
20 Proteus vulgaris LAM-1025	12,5	25	100	6,25	3,13
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490	25	12,5	50	50	400
Esherichia coli 327	0,78	0,2	0,78	0,78	-
25 Proteus mirabilis 525	0,78	0,78	0,78	3,13	-

30

11018

Para la administración terapéutica, el compuesto objeto (I) de la presente invención se utiliza en la forma de una preparación farmacéutica convencional que contiene

1 ne dicho compuesto, como ingrediente activo, se mezcla con
vehículos farmacéuticamente aceptables tales como un exci-
piente sólido o líquido orgánico o inorgánico que sea ade-
cuado para administración oral, parenteral o externa. Las
5 preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida
tal como forma de cápsula, tableta, gragea, unguento o su-
positorio, o en forma líquida tal como solución, suspen-
sión o emulsión. Si es necesario, pueden incluirse en las
preparaciones anteriores sustancias auxiliares, agentes es-
tabilizadores, agentes humectantes o emulsificantes, tempo-
10 nes y los restantes aditivos utilizados corrientemente.

Si bien la dosificación de los compuestos puede va-
riar y puede depender también de la edad, condiciones del
paciente, clase de la enfermedad, y clase del compuesto (I)
a aplicar, se ha demostrado que una dosis única media de
15 aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg del compues-
to objeto (I) de la presente invención es eficaz en el tra-
tamiento de las enfermedades infecciosas producidas por
bacterias patógenas.

En general, pueden administrarse a un paciente can-
20 tidades comprendidas entre 1 mg y aproximadamente 1000 mg,
o aún más.

Los ejemplos que siguen se dan con el propósito de
ilustrar la presente invención:

25 Preparación de los compuestos de partida

Ejemplo A. Acido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxetidin-6-il)-2-meto-
xi-iminoacético (isómero sin)

30 (i) Se añadió una solución de 2-cloroacetil-2-meto

1 ximinoacetato de etilo (65 g) en cloroformo seco (130 ml)
a una mezcla agitada de 2-mercaptoetanol (25 g), trietila-
mina y cloroformo seco (70 ml) a 20°C en el transcurso de
30 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante 2,5
5 horas. Después de ajustar la solución a pH 1,0 con ácido
clorhídrico al 10% enfriando con hielo, se separó la capa
de cloroformo, se lavó dos veces con agua y se secó sobre
sulfato de magnesio. La solución se concentró a vacío a
40°C para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en
tolueno (600 ml), y luego se añadió ácido p-toluensulfóni-
10 co (5,5 g) a la solución toluénica. La solución se calentó
a reflujo durante 2 horas mientras que se separaba el agua
producida. La solución resultante se dejó enfriar a la tem-
peratura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con agua
(100 ml) tres veces, con una solución acuosa saturada de
15 bicarbonato de sodio (100 ml) dos veces y con agua (100 ml)
otras dos veces, sucesivamente, y se secó finalmente sobre
sulfato de magnesio. La solución se concentró a presión re-
ducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna
sobre gel de sílice "Kieselgel 60" (Marca comercial; fabri-
20 cado por E. Merck) (1 kg), y se eluyó con benceno. Después
de concentrar el producto eluido a presión reducida, el re-
siduo se lavó con éter diisopropílico y se secó para dar
2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetato de
etilo (isómero sin, 21 g), cristales amarillo pálido, pun-
25 to de fusión 64 a 66°C.

Infrarrojo (I.R.): $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{max} \end{array} \right\} : 1715, 1650, 1620 \text{ cm}^{-1}$

Resonancia magnética nuclear (R.M.N.):

δ (SOM-d₆, ppm): 1,25 (3H, t, J = 7Hz),

1 3,13 (2H, t, J=4Hz), 3,83 (3H, s), 4,15~4,40
 (4H, m), 5,88 (1H, s).

 (ii) Se añadió solución acuosa 1N (24 ml) de hidró-
 xido de sodio a una solución de 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-
 -6-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 4,6 g)
 5 en metanol (50 ml), y se agitó a la temperatura ambiente
 durante 16 horas. Después de concentrar a vacío la solución
 resultante, el residuo se disolvió en agua. La solución se
 lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 1,0 con ácido
 clorhídrico al 10%. La solución se extrajo con acetato de
 10 etilo, y el extracto se lavó con agua y se secó sobre sul-
 fato de magnesio. La solución se concentró a presión redu-
 cida a 40°C, y el residuo se lavó con éter diisopropílico
 y se secó luego para dar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-
 -6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 3,8 g), crista-
 15 les blancos, p.f. 129 a 131°C (descomposición).

I.R. $\bar{\nu}_{\text{max}}$ ^{Nujol} : 2550~2600, 1725, 1650, 1620 cm^{-1}

R.M.N. δ (SOIM-d₆, ppm) : 3,06 (2H, t, J=4Hz),
 3,80 (3H, s), 4,18 (2H, t, J=4Hz), 5,80
 20 (1H, s)

Ejemplo B. Acido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-meto-
 xiiminoacético (isómero anti)

25 (i) A una solución agitada de 2-mercaptoetanol
 (7,8 g) y 2-(2-cloroacetil)-2-metoxiiminoacetato de etilo
 (2,08 g) en cloroformo seco (200 ml) se añadió una solu-
 ción de trietilemina (11 g) en cloroformo seco (30 ml) a
 20°C, y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas.

30

1 La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico al
10: dos veces, con una solución acuosa saturada de hidró-
xido de sodio dos veces y con agua otras dos veces por es-
te orden, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución
5 se concentró a vacío a 40°C, y el residuo se disolvió en
tolueno seco (200 ml). Después de añadir ácido p-toluensul-
fónico (3 g) a la solución, la solución se calentó a refluj-
jo durante 30 minutos mientras que se separaba el agua pro-
ducida. La solución resultante se dejó enfriar a la tempe-
ratura ambiente y se trató con carbón vegetal activado, y
10 después se añadió a la misma acetato de etilo (150 ml). La
solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicar-
bonato de sodio y con agua dos veces por este orden, se se-
có sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a vacío
a 40°C para dar 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-metoxi-
15 minoacetato de etilo (mezcla de isómero sin e isómero anti,
18,5 g), aceite amarillo.

I.R. $\overset{\text{Nujol}}{\underset{\text{max}}{V}}$: 2800 ~ 2900, 1715, 1620 cm^{-1}

(ii) Una mezcla de 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-
20 -il)-2-metoximininoacetato de etilo (16 g), metanol (160 ml)
y una solución acuosa 1N (85 ml) de hidróxido de sodio se
agitó a la temperatura ambiente durante 25 minutos. La so-
lución resultante se ajustó a pH 4,5 con ácido clorhídrico
al 10% y se concentró a 40°C a vacío. Se añadió al residuo
25 acetato de etilo, y la solución se ajustó a pH 7,5 con una
solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se agi-
tó después suficientemente. Se separó la capa orgánica y
se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato
30 de sodio. El extracto y la capa acuosa se combinaron entre

1 sí y se ajustaron a pH 1,0 con ácido clorhídrico al 10%.
 Se extrajo la solución con acetato de etilo, y el extracto
 se lavó con agua y se secó luego sobre sulfato de magnesio.
 Después que la solución se concentró a vacío, el residuo se
 lavó con éter diisopropílico para dar ácido 2-(2,3-dihidro-
 5 -1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero anti, 3,5
 g), cristales amarillos, p.f. 108 a 110°C (descomposición).

I.R. ν ^{Nujol} : 2550 \sim 2650, 1695, 1620, 1600 cm^{-1}
 max

10 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,06 (2H, t, J=5Hz),
 4,20 (2H, t, J=5Hz), 4,89 (3H, s), 6,43
 (1H, s)

Ejemplo C. Acido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-6-il)-2-metoxi-
iminoacético (isómero sin).

15 (i) Se dejó que reaccionara etano-1,2-ditioil (20,6
 g) con 2-cloroacetil-2-metoxiiminoacetato de etilo (41,4 g)
 de una manera similar a la del Ejemplo A - (i) para dar
 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-6-il)-2-metoxiiminoacetato de
 etilo (isómero sin, 11 g), cristales blancos, p.f. 65 a
 20 67°C.

I.R. ν ^{Nujol} : 1725, 1670 cm^{-1}
 max

25 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 1,25 (3H, t, J=7Hz),
 3,25 (4H, s), 3,80 (3H, s), 4,30 (2H, q,
 J=7Hz), 6,78 (1H, s)

(ii) El 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-6-il)-2-metoxi-
 iminoacetato de etilo así obtenido (isómero sin, 2,47 g)
 se hidrolizó de un modo similar al del Ejemplo A - (ii) pa

1 ra dar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-il)-2-metoxiimino
acético (isómero sin, 2,0 g), cristales blancos, p.f. 120
a 122°C (descomposición).

I.R. $\sqrt{\text{Nujol}}$: 2500~2600, 1720, 1670, 1620 cm^{-1}
max

5 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,20 (4H, s),
3,80 (3H, s), 6,61 (1H, s)

Ejemplo D Acido 2-(4-formil-2,3-dihidro-4H-1,4-tiazin-5-
-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin)

10 (i) A una solución agitada de clorhidrato de 2-mer-
captoetilamina (10,0 g) en cloroformo (100 ml) se añadie-
ron trietilamina (18,7 g) y 2-cloroacetil-2-metoxiiminoace-
tato de etilo (26,2 g, pureza 70%) enfriando con hielo, y
15 se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Des-
pués que la solución resultante se concentró a vacío, se
añadió agua al residuo y se extrajo con éter dietílico cua-
tro veces. El extracto se lavó con una solución acuosa sa-
turada de cloruro de sodio, y se extrajo con ácido clorhí-
drico al 10% 4 veces. El extracto de ácido clorhídrico se
20 lavó con éter dietílico dos veces y se ajustó a pH 6,5 con
una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se
extrajo después adicionalmente con éter dietílico 4 veces.
El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se concen-
25 tró a vacío para dar 2-(2,3-dihidro-4H-1,4-tiazin-5-il)-2-
-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 5,2 g), un acei-
te.

I.R. $\sqrt{\text{Nujol}}$: 3400 (inflexión), 1740, 1635 cm^{-1}
max

30

11018

1 R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 1,36 (3H, t, J=7Hz),
 2,9~3,2 (2H, m), 3,5~3,8 (2H, m)
 3,89 (3H, s), 4,30 (2H, cuartete, J=7Hz),
 5,00 (1H, s)

5 (ii) Se añadió 2-(2,3-dihidro-4H-1,4-tiazin-5-il)-
 -2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 5,8 g) a una
 mezcla de anhídrido acético (7,7 g) y ácido fórmico (3,48
 g), que se había calentado a 50°C durante 2 horas previa-
 mente, enfriando con hielo, y se agitó a la temperatura am-
 biente durante una noche. Después de añadir agua fría (100
 10 ml) a la solución resultante, la solución se extrajo tres
 veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con una so-
 lución acuosa saturada de cloruro de sodio una vez, con una
 solución acuosa de bicarbonato de sodio cuatro veces y con
 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio una vez
 15 por este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio. La so-
 lución se concentró a vacío, y el residuo se trituró con
 éter diisopropílico (15 ml). Los cristales se recogieron
 por filtración y se lavaron con éter diisopropílico para
 20 dar 2-(4-formil-2,3-dihidro-4H-1,4-tiazin-5-il)-2-metoxiimi-
 noacetato de etilo (isómero sin, 5,0 g), p.f. 94 a 96°C.

I.R. ν _{max} Nujol : 1735, 1725, 1675 cm⁻¹

25 R.M.N. δ (CDCl₃, ppm) : 3,16 (3H, t, J=7Hz),
 3,95 (3H, s), 2,96~3,28 (2H, m), 3,78~4,20
 (2H, m), 4,38 (2H, Cuartete, J=7Hz), 6,15
 (1H, s), 8,62 (1H, s)

30 (iii) A una suspensión del 2-(4-formil-2,3-dihidro-
 -4H-1,4-tiazin-5-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo así obte-
 nido (isómero sin, 4,8 g) en etanol (48 ml) se añadió solu-

1 -ción acuosa 1N de hidróxido de potasio (22,3 ml), y la mez-
 2 -cla se agitó a la temperatura ambiente durante 1,25 horas.
 3 -Después de separar el etanol de la solución resultante a pre-
 4 -sión reducida, se añadió agua al residuo hasta un volumen
 5 -total de 100 ml, y se lavó con éter dietílico. La solución
 6 -se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, y se salifi-
 7 -có. Después de extraer la solución con acetato de etilo, el
 8 -extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloru-
 9 -ro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concen-
 10 -tró a vacío. El residuo se trituroó con éter dietílico (15
 11 -ml) y los cristales se recogieron por filtración y se lava-
 12 -ron con éter dietílico para dar ácido 2-(4-formil-2,3-dihí-
 13 -dro-4H-1,4-tiazin-5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin,
 14 -3,51 g).

I.R. $\sqrt{\text{Kujol}}$: 1710, 1610 cm^{-1}
 max

15 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,08 (2H, m),
 3,80 (2H, m), 3,83 (3H, s), 6,40 (1H, s),
 8,47 (1H, s)

20 Ejemplo E Acido 2-(2-oxo-1,3-ditio-4-il)-2-metoxiimino-
acético (isómero sin e isómero anti)

25 (i) Se añadió gota a gota 2-cloroacetil-2-metoxi-
 iminoacetato de etilo (31,2 g) a una solución de o-etil-
 -xantogenato de sodio (31 g) en agua (150 ml), y se agitó
 a 15°C durante una hora. Después de separar metanol de la
 solución resultante a vacío, el residuo se extrajo con ben-
 ceno para dar 2-etoxi(tiocarbonil)tioacetil-2-metoxiimino-
 acetato de etilo.

30

11018

- 1 I.R. \checkmark película : 1735, 1700, 1593 cm^{-1}
max
- R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 1,30 (3H, t, J=7Hz),
1,40 (3H, t, J=7Hz), 4,12 (3H, s),
4,25 (2H, cuartete, J=7Hz), 4,32 (2H, s),
5 4,58 (2H, cuartete, J=7Hz)

Una mezcla del 2-etoxi(tiocarbonil)tioacetil-2-metoxiiminoacetato de etilo así obtenido (41 g), ácido sulfúrico concentrado (8 ml) y benceno (300 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas mientras que se separaba el agua producida. La solución resultante se lavó con agua, con 10 una solución acuosa de bicarbonato de sodio y con agua por este orden, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se trató con carbón vegetal activado, y el disolvente se separó a vacío para dar 2-(2-oxo-1,3-ditiol-4-il)-15 -2-metoxiiminoacetato de etilo (34,3 g). Este producto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: benceno) para dar el isómero sin (13,5 g) y el isómero anti (8,5 g), por separado.

Isómero sin

- 20 I.R. \checkmark película : 1735, 1710, 1650 cm^{-1}
max
- R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 1,35 (3H, t, J=7Hz),
3,95 (3H, s), 4,34 (2H, cuartete, J=7Hz),
7,63 (1H, s)

Isómero anti

- 25 I.R. \checkmark película : 1740, 1720, 1640 cm^{-1}
max
- R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 1,30 (3H, t, J=7Hz),
4,08 (3H, s), 4,33 (2H, cuartete, J=7Hz),
30 8,00 (1H, s)

1 (ii) A una solución del 2-(2-oxo-1,3-ditio1-4-il)-
-2-metoxiiminoacetato de etilo así obtenido (isómero anti,
1,7 g) en etanol (20 ml) se añadió gota a gota una solución
de carbonato de sodio decahidratado (2,2 g) en agua (10 ml)
5 y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3
horas. Después de separar el etanol de la solución resul-
tante a vacío, el residuo se acidificó con ácido clorhídri-
co y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó
sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío para dar
10 un producto aceitoso. El aceite se dejó en reposo en un
frigorífico para dar ácido 2-(2-oxo-1,3-ditio1-4-il)-2-me-
toxiiminoacético (isómero anti, 0,75 g).

I.R. ν ^{Nujol} : 3270, 1730, 1625 cm^{-1}
max

15 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 4,02 (3H, s),
8,0 (1H, s)

(iii) A una solución de 2-(2-oxo-1,3-ditio1-4-il)-
-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 1 g) en tetra
hidrofurano (10 ml) y etanol (20 ml) se añadió una solución
20 de carbonato de sodio decahidratado (1,3 g) en agua (20 ml),
y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3
horas. Después que el disolvente se separó a vacío, el re-
siduo se lavó con éter dietílico, se ajustó a pH 2 y se ex-
trajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solu-
25 ción acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sul-
fato de magnesio y se concentró a vacío para dar ácido 2-
-(2-oxo-1,3-ditio1-4-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin,
0,2 g).

30

1

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{pelicula}}$: 1725, 1625 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,93 (3H, s),
7,57 (1H, s)

5

Ejemplo F Acido 2-(1,4-benzoxatiin-2-il)-2-metoxiimino-
acético (isómero sin)

10

(i) Se dejó que reaccionara 2-mercaptofenol (3,5 g) con 2-cloroacetil-2-metoxiiminoacetato de etilo (6,2 g) de un modo similar al del Ejemplo A - (i) para dar 2-(1,4-benzoxatiin-2-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 1,2 g), cristales amarillo pálido, p.f. 78 a 80°C.

15

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Kujol}}$: 3050, 1727, 1600 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,25 (3H, t, J=7Hz),
3,92 (3H, s), 4,33 (2H, cuartete, J=7Hz),
6,25 (1H, s), 7,24 (4H, m)

20

(ii) El 2-(1,4-benzoxatiin-2-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo así obtenido (isómero sin, 1,2 g) se hidrolizó de un modo similar al del Ejemplo A - (ii) para dar ácido 2-(1,4-benzoxatiin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,9 g), p.f. 143 a 145°C (descomposición).

25

I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Kujol}}$: 2600~2500, 1735, 1600 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,90 (3H, s),
6,15 (1H, s), 6,8 y 7,2 (4H, m)

1 Ejemplo G Acido 2-(1,4-benzoditiin-2-il)-2-metoxiimino-
acético (isómero sin)

5 (i) Se dejó que reaccionase o-bencenoditiol (7,1 g) con 2-cloroacetil-2-metoxiiminoacetato de etilo (11,4 g) de una manera similar a la del Ejemplo A - (i) para dar 2-(1,4-
 -benzoditiin-2-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 1,0 g), cristales amarillos, p.f. 78 a 81°C.

I.R. \checkmark ^{Nujol} : 1725, 1620, 1600 cm^{-1}
 max

10 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,20 (3H, t, J=7Hz),
 3,90 (3H, s), 4,20 (2H, cuartete, J=7Hz),
 7,03 (1H, s), 7,2~7,5 (4H, m)

15 (ii) El 2-(1,4-benzoditiin-2-il)-2-metoxiiminoacetato de etilo así obtenido (isómero sin, 1,0 g) se hidrolizó de una manera similar a la del Ejemplo A - (ii) para dar ácido 2-(1,4-benzoditiin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,8 g).

I.R. \checkmark ^{película} : 2550~2600, 1735, 1650, 1625,
 max 1600 cm^{-1}

20 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,9 (3H, s),
 7,00 (1H, s), 7,2~7,5 (4H, m)

Ejemplo H

25 (i) Se disolvió 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (5 g) en una solución de trimetilsililacetamida (13,8 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (10 ml) en acetato de etilo seco (50 ml) y se agitó a 45°C durante 1,5
 30 horas. Se añadió gota a gota una solución de bromo (2,88 g)

1 - en cloruro de metileno (7 ml) a una solución de dicetena
(1,5 g) en cloruro de metileno (7 ml) a -40°C en el trans-
curso de 20 minutos y se agitó a -30°C durante 1 hora. La
solución así obtenida se añadió gota a gota a la solución
5 anterior de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenci-
lo con enfriamiento a -15°C y luego se agitó a la misma tem-
peratura durante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la
solución resultante y se extrajo con acetato de etilo. El
extracto de acetato de etilo se lavó con agua, se secó so-
bre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida
10 para dar 7- \sphericalangle 2-(2-bromoacetil)acetamido-3-cefem-4-carboxi-
lato de 4-nitrobencilo (6,15 g).

I.R. \sphericalangle Nujol : 1780, 1740, 1630 cm^{-1}
max

R.M.H. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,62 (2H, s ancho),
15 4,37 (2H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,40 (2H, s), 5,77 \sim 6,05 (m),
6,67 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7,68, 8,04 (4H, m,
 $J=9\text{Hz}$), 9,07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

20 (ii) Se puso en suspensión 7- \sphericalangle 2-(2-bromoacetil)
acetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (8,40 g)
en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y agua (30 ml).
Se añadieron a la suspensión ácido acético (50 ml) y una
solución de nitrito de sodio (1,20 g) en agua (15 ml) en-
friando con hielo, y se agitó a $20-22^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 horas.
25 La solución resultante se vertió sobre una mezcla de agua
y hielo (300 ml) y se agitó durante 20 minutos. La sustan-
cia que precipitó se recogió por filtración, se lavó con
agua, se secó y luego se recristalizó en acetato de etilo

1 para dar 7- β -(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido-7- β -cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 3,1 g), p.f. 153 a 162°C.

I.R. Nujol : 3250, 1780, 1720, 1705, 1650, 1610,
max 1600 (inflexión), 1550, 1520 cm⁻¹

5 R.M.N. (SODM-d₆, ppm) : 3,67 (2H, d, J=4Hz), 4,63 (1,5H, s),
4,88 (0,5H, s) 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,45 (2H, s),
5,93 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72 (1H, t, J=4Hz),
7,73 (2H, d, J=9Hz), 8,28 (2H, d, J=9Hz), 9,38 (1H,
d, J=8Hz), 11,27 (1H, s)

10 Ejemplo I.- Acido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin).

Se dejó reaccionar 2-mercaptoetanol (2,0 g) y 2-(2-cloroacetil)-2-aliloxiiminoacetato de etilo (5,8 g) de una manera similar a la del ejemplo A-(i) y A-(ii) para dar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin, 0,6 g).

15 I.R. Nujol : 1720 cm⁻¹
max

Ejemplo 1.- Acido 7- β -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-cefalosporánico (isómero sin).

20 Se añadió cloruro de fosforilo (820 mg) a una solución de N,N-dimetilformamida seca (400 mg) en acetato de etilo seco (1,5 ml) a 5°C durante 10 minutos, y se agitó entre 5 y 10°C durante 30 minutos para preparar un reactivo de Vilsmeier. Se añadieron a la solución, a un mismo tiempo, ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1 g) y acetato de etilo seco (8 ml) a -10°C, y la mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos para dar

25 la solución de cloruro de ácido. Por otra parte, una mezcla de ácido 7-aminocefalosporánico (1,4 g), trimetilsililacetamida (5,4 g) y acetato de etilo seco (50 ml) se agitó para dar una solución. La solución del cloruro de ácido arriba indicada se añadió, de una sola

30 vez, a la solución a -15°C, y se agitó a -10°C durante 2 horas. Se añá

1 dió agua (30 ml) a la solución resultante y se agitó sufi-
cientemente, y después de ello se separó la capa orgánica.
Después de añadir agua (30 ml) a la capa orgánica, la so-
lución se ajustó a pH 6,5 con bicarbonato de sodio, y se
separó la capa acuosa. La capa acuosa se lavó con cloruro
5 de metileno y el disolvente orgánico se separó por introduc-
ción de nitrógeno gaseoso. Se ajustó la solución a pH 2,0
con ácido clorhídrico al 10% enfriando con hielo, y los pre-
cipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua
y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-
10 -6-il)-2-metoxiiminoacetamido/cefalosporánico (isómero sin,
1,7 g), polvo amarillo pálido, p.f. 175 a 177°C (descompo-
sición).

I.R. \checkmark ^{Nujol}
max : 3300, 2500 ~ 2600, 1775, 1740, 1720,
1645 cm⁻¹

15

R.M.N. \int (SODM-d₆, ppm) : 2,10 (3H, s), 3,10 (2H,
s ancho), 3,55 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,85 (3H,
s), 4,20 (2H, s ancho), 4,85 (2H, AB-q,
J=13Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz), 5,65 ~ 5,75
20 (2H, m), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

Ejemplo 2. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-metoxiiminoacetamido/3-carbamoiloximetil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25

Se dejó que reaccionara ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-
-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,508 g)
con ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxíli-
co (0,82 g) de una manera similar a la del Ejemplo 1 para
30 dar el compuesto del epígrafe (0,85 g), en forma de un pol

1 -vo amarillo pálido, p.f. 175 a 180°C (descomposición).

I.R. $\overset{\text{Nujol}}{\vee}$: 3450, 3350, 3300, 2600, 1765,
 max 1720, 1660 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,06 (2H, s ancho),
 3,62 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,80 (3H, s),
 5 4,26 (2H, s ancho), 4,76 (2H, AB-q, J=13Hz),
 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,68 (1H, dd, J=5Hz,
 8Hz), 5,76 (1H, s), 6,56 (2H, s),
 9,60 (1H, d, J=8Hz)

10 Ejemplo 3. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 Se dejó que reaccionase ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-
 -oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1 g) con
 ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-
 -carboxílico (1,8 g) de un modo similar al del Ejemplo 1
 para dar el compuesto del epígrafe (2,3 g), polvo amarillo
 pálido, p.f. 160 a 165°C (descomposición).

20 I.R. $\overset{\text{Nujol}}{\vee}$: 3300, 2600, 1785, 1730, 1670 cm^{-1}
 max

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,10 (2H, s ancho),
 3,78 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,82 (3H, s),
 4,15 (2H, s ancho), 4,48 (2H, AB-q, J=13Hz),
 25 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,65/5,76 (2H, m),
 9,53 (1H, s), 9,65 (1H, d, J=8Hz)

30

11018

1 Ejemplo 4. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-metoxiiminoacetamido7-3-(5-metil-1,3,4-tia-
diazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin)

5 Se dejó que reaccionara ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-
 -oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1 g) con
 ácido 7-amino-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-
 -cefem-4-carboxílico (2 g) de un modo similar al del Ejemplo
 1 para dar el compuesto del epígrafe (2,2 g), polvo amari-
 llo pálido, p.f. 160 a 165°C (descomposición).

10

I.R. ν ^{Nujol} : 3300, 2500 \sim 2600, 1780, 1720,
_{max} 1,675, 1620 cm^{-1}

15

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 2,70 (3H, s),
 3,05 (2H, s ancho), 3,70 (2H, AB-q, J=18Hz),
 3,85 (3H, s), 4,21 (2H, s ancho), 4,30
 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,15 (1H, d, J=5Hz),
 5,68 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 5,75 (1H, s),
 9,68 (1H, d, J=8Hz).

20

Ejemplo 5. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-metoxiiminoacetamido7-3-(1-metil-1H-tetrazol-
-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico(isómero
sin)

25

Se dejó que reaccionara ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-
 -oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1g) con
 ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
 -4-carboxílico (2 g) de una manera similar a la del Ejemplo
 1 para dar el compuesto del epígrafe (2,0 g), polvo amari-

1 -llo pálido, p.f. 145 a 150°C (descomposición).

I.R. ν_{max} ^{Nujol} : 3300, 2600~2550, 1785, 1730, 1680
cm⁻¹

5 R.M.H. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,04 (2H, s ancho), 3,68
(2H, AB-q, J=18Hz), 3,76 (3H, s), 3,90
(3H, s), 4,28 (4H, m), 5,06 (1H, d, J=4Hz),
5,6~5,75 (2H, m), 9,56 (1H, d, J=8Hz)

10 Ejemplo 6. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-metoxiiminoacetamido/3-(1-metil-1H-tetrazol-
-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico(isómero
anti)

15 Se dejó reaccionar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxa-
tiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero anti, 1 g) con
ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxílico (2 g) de un modo similar al del Ejemplo 1 pa
ra dar el compuesto del epígrafe (1,8 g), polvo amarillo pá
lido, p.f. 144 a 148°C (descomposición).

20 I.R. ν_{max} ^{Nujol} : 3300, 2600, 1780, 1720, 1675, 1625
cm⁻¹

25 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) 3,06 (2H, s ancho),
3,70 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,90 (3H, s),
3,96 (3H, s), 4,20 (2H, s ancho),
4,32 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz),
5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72 (1H, s),
9,28 (1H, d, J=8Hz)

30

11018

1 Ejemplo 7. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-
-metoxiiminoacetamido7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-
-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin)

5 Se dejó reaccionar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-
 -5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,1 g) con ácido
 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
 lico (1,7 g) de una manera similar a la del Ejemplo 1 para
 dar el compuesto del epígrafe (2 g), polvo amarillo pálido,
 p.f. 192 a 194°C (descomposición).

10

I.R. ν ^{Nujol} : 3300, 2600~2550, 1780, 1725, 1675
 max cm^{-1}

15

R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,22 (4H, s ancho),
 3,65 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,84 (3H, s),
 4,48 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz),
 5,76 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,62 (1H, s),
 9,56 (1H, s), 9,76 (1H, d, J=8Hz)

20

Ejemplo 8. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(4-formil-2,3-dihidro-4H-1,4-tia-
zin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido7-3-(1-metil-
-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
lico (isómero sin)

25

Se dejó reaccionar ácido 2-(4-formil-(2,3-dihidro-
 -4H-1,4-tiazin-5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin,
 2,3 g) con ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio-
 metil-3-cefem-4-carboxílico (3,3 g) de una manera similar
 a la del Ejemplo 1 para dar el compuesto del epígrafe (2,5
 g), polvo amarillo pálido, p.f. 150 a 155°C (descomposi-

30

1 -ción).

I.R. ν ^{Nujol}
_{max} : 3300, 2600, 2550, 1785, 1725,
 1690, 1675 cm^{-1}

5

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,10 (2H, s ancho),
 3,70 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,78 (3H, s),
 3,85 (2H, s ancho), 3,90 (3H, s),
 4,30 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz),
 5,70 (1H, d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,25 (1H, s),
 8,50 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz)

10

Ejemplo 9. Ácido 7-(2-(2-oxo-1,3-ditioil-4-il)-2-metoxiimi-
noacetamido)-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15

Se dejó reaccionar ácido 2-(2-oxo-1,3-ditioil-4-il)-
 -2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,2 g) con ácido 7-amino-
 -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
 (1,2 g) de un modo similar al del Ejemplo 1 y se cristali-
 zó con éter diisopropílico para dar el compuesto del epígra-
 fe (0,15 g), p.f. 80 a 90°C (descomposición).

20

I.R. ν ^{Nujol}
_{max} : 1780, 1710, 1640 cm^{-1}

25

R.M.N. δ (acetona- d_6 , ppm) : 3,85 (2H, s ancho),
 3,98 (3H, s), 4,59 (2H, AB-q, J=14Hz),
 5,29 (1H, d, J=5Hz), 5,97 (1H, d, J=5Hz),
 7,45 (1H, s), 9,42 (1H, s)

30

1 Ejemplo 10: Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-oxo-1,3-ditio1-4-il)-2-metoxi-
iminoacetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-
metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)

5 Se dejó reaccionar ácido 2-(2-oxo-1,3-ditio1-4-il)-
 -2-metoxiiminoacético (isómero anti, 0,7 g) con ácido 7-
 -amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
 lico (1,06 g) de un modo similar al del Ejemplo 1 para dar
 el compuesto del epígrafe (0,85 g).

10 I.R. $\sqrt{\text{Nujol}}$
 max : 1780, 1710, 1670, 1640 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,72 (2H, s ancho),
 4,05 (3H, s), 4,46 (2H, AB-q, J=14Hz),
 5,17 (1H, d, J=6Hz), 5,72 (1H, dd,
 J=8Hz, 6Hz), 7,98 (1H, s), 9,50 (1H, d,
 J=8Hz), 9,52 (1H, s)

15 Ejemplo 11. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzoxatiin-2-il)-2-metoxi-
iminoacetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tio-
metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

20 Se dejó reaccionar ácido 2-(1,4-benzoxatiin-2-il)-
 -2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,85 g) con ácido 7-
 -amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
 lico (1,09 g) de un modo similar al del Ejemplo 1 para dar
 el compuesto del epígrafe (1,50 g), polvo amarillo, p.f.
 25 157 a 161°C (descomposición).

I.R. $\sqrt{\text{Nujol}}$
 max : 3350, 2600 \sim 2500, 1780, 1720,
 1670, 1625 cm^{-1}

1 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,75 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,90 (3H, s), 4,55 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,05 (1H, s), 6,8~7,15 (4H, m), 9,60 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz)

5

Ejemplo 12. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzoditiin-2-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

10

Se dejó reaccionar ácido 2-(1,4-benzoditiin-2-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,75 g) con ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1 g) de un modo similar al del Ejemplo 1 para dar el compuesto del epígrafe (0,7 g), polvo amarillo, p.f. 142 a 147°C (descomposición).

15

I.R. ν Nujol : 3300, 2600, 1775, 1720, 1665, max 1620, 1600 cm^{-1}

20

R.M.N. (SODM- d_6 , ppm) : 3,68 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,90 (3H, s), 5,40 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz),

25

Ejemplo 13. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

30

Se dejó reaccionar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,2 g) con ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car

1 boxílico (1,65 g) de un modo similar al del Ejemplo 1 para dar el compuesto del epígrafe (2,1 g), polvo blanco amarillento pálido.

I.R. ν ^{Nujol} max : 3300, 2600 ~ 2500, 1790, 1730, 1680, 1630 cm^{-1}

5 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,25 (4G, s), 3,72 (2H, AB-q, J=13Hz), 3,85 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,38 (2H, AB-q, J=13Hz), 5,17 (1H, d, J=5Hz), 5,78 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,63 (1H, s), 9,77 (1H, d, J=9Hz)

10 Ejemplo 14. Ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir de N,N-dimetilformamida seca (0,44 g), acetato de etilo (2 ml) y cloruro de fosforilo (0,92 g) de manera convencional. Se añadieron acetato de etilo (10 ml) y ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,2 g)

20 al reactivo de Vilsmeier para dar la solución de cloruro de ácido. Por otra parte, se mezclaron ácido 7-amino-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,07 g), trimetilsililacetamida (4,5 g) y acetato de etilo (20 ml) y se agitaron a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se enfrió a

25 -15°C, y la solución de cloruro de ácido obtenida arriba se añadió toda de una vez a ella con agitación, después de lo cual la solución se agitó a -10°C durante 1 hora. Después de añadir agua (50 ml) a la solución resultante, se

30 separó la capa orgánica. Se añadió agua (150 ml) a la capa

1 -orgánica, y luego se ajustó a pH 6,5 con bicarbonato de so-
 dio. Se separó la capa acuosa, se lavó con éter dietílico,
 y el disolvente orgánico se separó por introducción de ni-
 trógeno gaseoso. La solución acuosa se ajustó a pH 2,2 con
 ácido clorhídrico al 10%, enfriando con hielo. Los precipi-
 5 tados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y
 se secaron sobre sulfato de magnesio para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -
 -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido7-2-
 -metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,45 g), polvo
 amarillo pálido.

10

I.R. \checkmark Nujol : 3300, 2500~2600, 1790, 1735,
 max 1670, 1635 cm^{-1}

15

R.M.N. \int (SODM- d_6 , ppm) : 1,43 (3H, d, J=7Hz),
 3,18 (4H, s), 3,7-3,8 (4H, m), 5,10 (1H,
 d, J=5Hz), 5,79 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50
 (1H, d, J=6Hz), 6,55 (1H, s), 9,65 (1H, d,
 J=8Hz)

20

Ejemplo 15. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-
-metoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero sin)

25

(i) Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir
 de N,N-dimetilformamida seca (440 mg), acetato de etilo se-
 co (2,0 ml) y cloruro de fosforilo (920 mg) de modo conven-
 cional. Se añadieron acetato de etilo seco (10 ml) y ácido
 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacético (isó-
 mero sin, 1,2 g) al reactivo de Vilsmeier para preparar una
 solución de cloruro de ácido. Por otra parte, se mezclaron
 30 ácido 4-nitrobencil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico (1,68 g),

11018

1 trimetilsililacetamida (4,6 mg) y acetato de etilo seco
 (20 ml) y se agitaron a 40-50°C durante 1,5 horas. Después
 de enfriar la solución a -15°C, la solución de cloruro de
 ácido obtenida arriba se añadió toda de una vez a dicha
 solución con agitación, y se agitó a -10°C durante 1 hora.
 5 Se añadió agua (60 ml) a la solución resultante, y se agi-
 tó la solución a temperatura inferior a 10°C durante 1,5
 horas. Los precipitados se recogieron por filtración, se
 lavaron con agua, y se secaron para dar 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-
 -1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carbo-
 10 xilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,1 g), polvo ama-
 rillo.

I.R. ν ^{Nujol}
 max : 3350, 1785, 1700, 1690, 1635, 1610,
 1530, 1350 cm^{-1}

15 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,20 (4H, s), 3,53
 (2H, d, J=4Hz), 3,90 (3H, s), 5,16 (1H, d,
 J=5Hz), 5,35 (2H, s), 5,68 (1H, dd, J=5Hz,
 8Hz), 6,48 (1H, s), 6,58 (1H, d, J=5Hz),
 7,58 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz),
 20 9,60 (1H, d, J=8Hz)

(ii) Se añadió paladio-carbono (0,8 g) a una mezcla
 de 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoaceta-
 mido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin,
 2,0 g), metanol (20 ml), tetrahidrofurano (40 ml), ácido
 acético (0,3 ml) y agua (3 ml), y se sometió a reducción
 25 catalítica a la presión ordinaria a la temperatura ambien-
 te durante 4 horas. Después de separar el catalizador de
 la mezcla resultante por filtración, el filtrado se con-
 centró a 40°C a vacío. Se añadió acetato de etilo (20 ml)
 30

1 al residuo, y la solución se ajustó a pH 6,5 a 7,0 con una
solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se agitó
durante 30 minutos y se filtró luego. El producto insolu-
ble se lavó con agua (10 ml). Se reunieron el filtrado y
los lavados formando un todo, y la capa acuosa se lavó por
5 separado con acetato de etilo y se ajustó a pH 5,0 con áci-
do clorhídrico al 10%. La solución se trató con carbón ve-
getal activado (0,1 g) durante 5 minutos y luego se filtró
a vacío. El filtrado se lavó con éter dietílico y el disol-
vente orgánico se separó por introducción de nitrógeno ga-
10 seoso. La capa acuosa se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhí-
drico al 10% enfriando con hielo, y se extrajo con acetato
de etilo (50 ml) dos veces. El extracto se lavó con mezcla
de agua e hielo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se
filtró. El filtrado se concentró a 40°C a vacío y el resi-
15 duo se cristalizó con éter dietílico (30 ml). Los cristales
se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietíli-
co y se secaron para dar ácido 7- \sphericalangle -2-(2,3-dihidro-1,4-di-
tiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin, 0,9 g), polvo de color amarillo pálido.

20

I.R. \downarrow Nujol : 3300, 2500~2600, 1790, 1735,
max 1660, 1640 cm^{-1}

25

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,16 (4H, s),
3,58 (2H, d, J=4Hz), 3,77 (3H, s),
5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,78 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 6,43 (1H, d, J=5Hz),
6,54 (1H, s), 9,60 (1H, d, J=8Hz)

1 Ejemplo 16. Acido 7- \sqrt 2-(2,3-dihidro-4H-1,4-tiazin-5-il)-
-2-hidroxiiminoacetamido \sqrt -3-cefem-4-carboxili-
có (isómero sin)

5 (i) Una suspensión de clorhidrato de 2-aminoetano-
 tiol (0,25 g) en agua (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se
 ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa saturada de bicar-
 bonato de sodio. La solución se añadió a una suspensión de
 7-(2-hidroxiimino-3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carbo-
 10 xilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,05 g) en tetrahi-
 drofurano (30 ml) y se agitó a la temperatura ambiente du-
 rante 4 horas. La solución resultante se concentró a vacío,
 y se añadieron al residuo agua y acetato de etilo. Se sepa-
 ró la capa de acetato de etilo, se lavó con una solución
 acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato
 15 de magnesio y se concentró después a vacío. Se añadió éter
 dietílico al residuo y se recogieron los precipitados por
 filtración para dar 7- \sqrt 2-(2,3-dihidro-4H-tiazin-5-il)-2-
 -hidroxiiminoacetamido \sqrt -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro-
 bencilo (isómero sin, 0,5 g).

20 I.R. \sqrt Nujol : 3350~3200, 1760, 1730, 1670, 1630,
 max 1605, 1520 cm^{-1}

R.M.N. (SODM- d_6 , ppm) : 2,93 (2H, m), 3,83 3,30
 (4H, m), 5,03 (1H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz),
 5,47 (2H, s ancho), 5,88 (1H, d, J=5Hz),
 25 6,70 (1H, t, J=5Hz), 7,75 (1H, d, J=9Hz),
 8,30 (1H, d, J=9Hz)

30

1 (ii) El 7-[2-(2,3-dihidro-4H-tiazin-5-il)-2-hidro-
xiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
así obtenido (isómero sin, 0,5 g) se disolvió en una mez-
cla de tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml). Se aña-
dió a la solución carbono con 10% de paladio (0,3 g), y se
5 sometió a reducción catalítica a la presión ordinaria a la
temperatura ambiente. El catalizador se separó de la mezcla
resultante por filtración, y el filtrado se concentró a va-
cío. Después de añadir agua y acetato de etilo al residuo,
la solución se ajustó a pH 8,0 con una solución acuosa de
10 bicarbonato de sodio. La sustancia insoluble se separó por
filtración, y la solución acuosa se separó. Dicha solución
acuosa se ajustó a pH 5,5 y se lavó con acetato de etilo y
cloruro de metileno, y el disolvente orgánico se separó por
introducción de nitrógeno gaseoso. La solución se ajustó a
15 pH 3,3 y se sometió a cromatografía en columna sobre resi-
na de adsorción no iónica "Diaion HP-20" [Marca comercial:
Fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd. (30 ml)].
La columna se lavó con agua y se eluyó con acetona acuosa
al 40%. Se concentró el producto eluido a vacío y se liofi-
20 lizó para dar ácido 7-[2-(2,3-dihidro-4H-1,4-tiazin-5-il)-
2-hidroxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,
90 mg).

Nujol
I.R. ν : 3400 \sim 3200, 1750, 1650, 1590 cm^{-1}
max

25 R.M.N. δ (SCDM- d_6 , ppm) : 2,90 (2H, m),
3,80 \sim 3,30 (4H, m), 5,00 (2H, m),
5,63 (1H, m), 6,3 (1H, m)

1 Ejemplo 17. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-
-metoxiiminoacetamido/7-3-metil-3-cefem-4-car-
boxílico (isómero sin)

5 Se dejó reaccionar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-
 5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,15 g) con ácido
 7-amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,07 g) de un modo
 similar al del Ejemplo 1 para dar el compuesto del epígra-
 fe (0,8 g), polvo amarilló pálido.

10 I.R. ν ^{Nujol} : 3300, 2500 \sim 2600, 1785, 1720, 1660,
_{max} 1640, 1620 cm^{-1}

15 R.M.N. δ (SCDM- d_6 , ppm) : 2,00 (3H, s), 3,17
 (4H, s), 3,43 (2H, AB-q, J=12Hz), 3,75
 (3H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz),
 5,65 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,62 (1H, s),
 9,70 (1H, d, J=8Hz)

20 Ejemplo 18. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-metoxiiminoacetamido/7-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin)

25 (i) Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir
 de N,N-dimetilformamida seca (1,25 g), cloruro de fosfori-
 lo (2,61 g) y acetato de etilo seco (6 ml) de manera con-
 vencional. Se añadió a la solución acetato de etilo (20 ml),
 y se añadió, todo de una vez, a la solución a -10°C , ácido
 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isó-
 mero sin, 3,0 g), agitándose luego a la misma temperatura
 durante 30 minutos para preparar una solución de cloruro
 de ácido. Por otra parte, una mezcla de 7-amino-3-cefem-

1 -4-carboxilato de 4-nitrobencilo (4,51 g), trimetilsililace
 tamida (14,2 g) y acetato de etilo (180 ml) se agitó a 45°C
 durante 1 hora. La solución de cloruro de ácido obtenida
 arriba se añadió, toda de una vez, a la solución a -15°C y
 se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió
 5 agua a la solución resultante (100 ml), y se separó la ca-
 pa orgánica. La solución orgánica se lavó con una solución
 acuosa saturada (60 ml) de bicarbonato de sodio y con una
 solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml) por
 este orden, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concen-
 10 tró a vacío. El residuo se lavó con éter dietílico y los
 precipitados se recogieron por filtración para dar 7- Δ 2-
 -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-
 -cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 4,8 g).

15 I.R. ν ^{Nujol} max : 3280, 1770, 1730, 1650 cm⁻¹
 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,08 (2H, s ancho),
 3,64 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,80 (3H, s),
 4,27 (2H, s ancho), 5,12 (1H, d, J=8Hz),
 5,40 (2H, s), 5,76 (1H, s), 5,80 (1H, dd,
 20 J=5Hz, 8Hz), 6,65 (1H, t, J=4Hz), 7,70
 (2H, d, J=9Hz), 8,22 (2H, d, J=9Hz),
 9,40 (1H, d, J=8Hz)

25 (ii) El 7- Δ 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
 -metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitroben-
 cilo así obtenido (isómero sin, 3,30 g) se puso en suspen-
 sión en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml), metanol
 (70 ml), agua (10 ml) y ácido acético (1 ml). Se añadió a
 la solución carbono con 10% de paladio (2,3 g), y se some

30

11018

1 tió a reducción catalítica a la temperatura ambiente duren
 te 45 minutos. Después de separar el catalizador de la so-
 lución resultante por filtración, se concentró el filtrado
 a vacío. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada
 de bicarbonato de sodio al residuo, y se ajustó a pH 7,0.
 5 Después de filtrar, se lavó el filtrado con acetato de eti-
 lo (60 ml) y cloruro de metileno (20 ml), y luego se sepa-
 ró el disolvente orgánico por introducción de nitrógeno ga-
 scoso. Se ajustó la solución a pH 2,0 con ácido clorhídri-
 co al 10% enfriando con hielo. Se recogieron los precipita-
 10 dos por filtración, se lavó con agua y se secó, para dar
 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiimino-
 acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,55 g).

I.R. ν Nujol : 3225, 1770, 1660 cm^{-1}
 max

15 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,07 (2H, s ancho),
 3,57 (2H, AB-q, J=18Hz), 3,78 (3H, s),
 4,27 (2H, s ancho), 5,06 (1H, d, J=5Hz),
 5,71 (1H, s), 5,72 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),
 20 6,45 (1H, t, J=4Hz), 9,58 (1H, d, J=8Hz)

Ejemplo 19. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-
-2-metoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin)

25 (i) Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir
 de N,N-dimetilformamida (0,4 g) y cloruro de fosforilo
 (0,86 g) de modo convencional, y se puso en suspensión en
 acetato de etilo seco (20 ml). Se añadió a la suspensión
 30 ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacéti

1 -co (isómero sin, 1,0 g) a -5°C , y se agitó a la misma tem-
 peratura durante 30 minutos para preparar una solución de
 cloruro de ácido. Por otra parte, se disolvió clorhidrato
 de 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
 (2,0 g) en una solución de trimetilsililacetamida (5,2 g)
 5 en acetato de etilo (40 ml). La solución de cloruro de áci-
 do obtenida arriba se añadió a la solución a -30°C y se
 agitó a una temperatura comprendida entre -20 y -10°C du-
 rante 2 horas. Se añadió agua a la solución resultante a
 -20°C , y se extrajo con acetato de etilo (160 ml). El ex-
 10 tracto se lavó con una solución acuosa saturada de bicar-
 bonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro
 de sodio por este orden, se secó sobre sulfato de magnesio
 y luego se concentró a vacío. El residuo se trituró con
 éter diisopropílico, y los precipitados se recogieron por
 15 filtración y se secaron para dar 7- \sphericalangle 2-(2,3-dihidro-1,4-
 -oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-
 -carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,6 g).

I.R. ν_{max} Hujol : 3250, 1775, 1730, 1655, 1610, 1590,
 1525 cm^{-1}

20 R.M.N. δ^{f} (SODM- d_6 , ppm) : 3,10 (2H, s ancho),
 3,83 (3H, s), 3,93 (2H, s ancho); 4,28
 (2H, s ancho), 5,32 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
 5,48 (2H, s), 5,75 (1H, s), 5,85 (1H, dd,
 $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7,73 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,27 (1H,
 25 d, $J=9\text{Hz}$), 9,73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(ii) El 7- \sphericalangle 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-me-
 toxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-
 trobencilo así obtenido (isómero sin, 2,5 g) se disolvió
 30 en una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml) y metanol (40 ml).

1 Se añadió a la solución carbono con 10% de paladio (1,2 g),
y se sometió a reducción catalítica a la presión ordinaria
y a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de se-
parar el catalizador de la solución resultante por filtra-
ción, el filtrado se concentró a vacío. Se añadieron al re-
5 siduo agua y acetato de etilo, y se ajustó el pH a 7,5 con
una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La
sustancia insoluble se separó por filtración, y se separó
la solución acuosa. Después de añadir acetato de etilo a
la solución acuosa, se ajustó la solución a pH 1,5 con áci-
10 do clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El
extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloru-
ro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se
concentró a vacío. El residuo se trituroó con éter diisopro-
pílico y los precipitados se recogieron por filtración para
15 dar ácido 7-[2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-metoximi-
noacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,
1,3 g).

I.R. ν ^{Nujol} : 3260, 1760, 1720, 1655, 1620, 1580,
max 1530 cm^{-1}

20 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,10 (2H, s ancho),
3,85 (3H, s), 3,87 (2H, s ancho), 4,33 (2H,
s ancho), 5,27 (1H, d, J=5Hz), 5,77 (1H, s),
5,78 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 9,7 (1H, d, J=8Hz)

25

30

1 Ejemplo 20. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-
-2-metoxiiminoacetamido $\sqrt{3}$ -(1,3,4-tiadiazol-
-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómo-
ro sin)

5 Se disolvieron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-
-6-il)-2-metoxiiminoacetamido $\sqrt{3}$ cefalosporánico (isómero sin,
2,29 g) y bicarbonato de sodio (0,84 g) en una mezcla de
acetona (30 ml) y agua (38 ml). Se añadió a la solución
1,3,4-tiadiazol-2-tiol (0,65 g), y se agitó a 60-65°C du-
10 rante 4 horas mientras que se mantenía el pH entre 6,5 y
7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de so-
dio. La solución resultante se concentró a vacío, y se aña-
dió agua al residuo con enfriamiento. Se ajustó la solución
a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con aceta-
15 to de etilo. Se añadió agua al extracto y se ajustó a pH
6,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de so-
dio. Se separó la capa acuosa, se lavó con cloruro de me-
tileno, y se separó el disolvente orgánico por introducción
de nitrógeno gaseoso. Se ajustó la solución a pH 2 con áci-
20 do clorhídrico al 10%, y los precipitados se recogieron por
filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar áci-
do 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoaceta-
mido $\sqrt{3}$ -(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-
co (isómero sin, 0,88 g). El espectro I.R. y el espectro
25 R.M.N. del compuesto eran idénticos a los del compuesto ob-
jeto obtenido en el Ejemplo 3.

30

11018

1 Ejemplo 21. Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-
2-aliloxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxi-
lico (isómero sin).

5 Se dejó reaccionar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxa
tiin-6-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin, 0,23 g) con
ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (0,2 g) de un modo si-
milar al del Ejemplo 15 - (i) dando ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihi-
dro-1,4-oxatiin-6-il)-2-aliloxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-
10 carboxílico (isómero sin, 0,11 g).

I.R. \checkmark Nujol : 3225, 1770, 1660 cm^{-1} .
max

15

20

25

30

1 Ejemplo I

(i) 4-cloro-3-oxo-2-n-propoxiiminovalerato de etilo (180,0 g) se añadió a una solución agitada de 2-mercaptoetanol (71,6 g) en cloroformo (1,8 l), y luego una solución de trietilamina (93,1 g), en cloroformo (200 ml) fue añadida a la solución en 5 minutos. La solución se agitó a 20°C durante 80 minutos. Después se lavó la mezcla resultante con ácido clorhídrico al 10% dos veces, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico dos veces y agua en este orden, la solución fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada a vacío para dar 4-(2-hidroxietiltio)-3-oxo-2-n-propoxiiminovalerato de etilo (178,7 g).

15 I.R.

Película

 ν_{\max} : 2980, 1740, 1685 cm^{-1}

R.M.N.

20 $\delta(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 0,99 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$),
1,39 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,50 ~ 2,10
(2H, m), 2,80 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$),
3,74 (2H, s), 4,31 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$),
4,34 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$)

25 (ii) Una solución de 4-(2-hidroxietiltio)-3-oxo-2-n-propoxiiminoacetato de etilo (178,0 g) y ácido p-toluensulfónico (25,0 g) en tolueno (1,6 l), se agitó a 150°C durante 30 minutos al mismo tiempo que se separaba el agua producida. Después de tratar la solución resultante con carbón activado, se añadió acetato de etilo (1 l.)
30 a la solución. La solución se lavó con una solución acuosa

1 saturada de bicarbonato de sodio dos veces y con agua dos
veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concen-
tró a vacío dando 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-pro-
poxiiminoacetato de etilo (mezcla de isómero sin y del isó-
5 mero anti, 153,4 g).

I.R.

Película

 ν_{\max} : 2970, 2940, 2880, 1735, 1665 cm^{-1}

10

R.M.N.

(CDCl₃, ppm): 0,92 (3H, t, J=7,0Hz),

1,35 (3H, t, J=7,8Hz), 1,27~1,9(2H, m),

3,06 (2H, m), 4,0~4,6 (6H, m),

5,67, 6,49 (1H, s,s)

15

(iii) 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-

-propoxiiminoacetato de etilo (mezcla del isómero sin y del
isómero anti, 1 g) se añadió a una mezcla de metanol (10
ml), y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (6 ml),
y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Des-
20 pués de separar por destilación el metanol de la solución
resultante a vacío, se añadió una solución saturada acuosa
de bicarbonato sódico (15 ml) y acetato de etilo (15 ml)
al residuo y se agitó suficientemente. La capa acuosa se
separó, se ajustó a pH 1,0 con ácido clorhídrico al 10% y
25 se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El extracto se
lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se con-
centró a vacío. El residuo se trituró con una mezcla de
n-hexano y éter dietílico (1:1). El precipitado se reco-
gió por filtración y se lavó con la misma mezcla para dar
30 ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-propoxiimino-

1. acético (isómero sin, 0,30 g).

I.R.

Película

5 ν_{\max} : 1740 cm^{-1}

R.M.N.

10 δ (DMSO- d_6 , ppm): 0,86 (3H, t, J=7,5Hz),
1,59 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=4,0Hz),
3,98 (2H, t, J=7,0Hz), 4,28
(2H, t, J=4,0Hz), 5,80 (1H, s)

Ejemplo J.

15 (i) 4-cloro-3-oxo-2-n-hexiloxiiminovalerato de etilo (255,0 g), 2-mercaptoetanol (86,1 g), trietilamina (11,13 g) y cloroformo (2,8 l) se trataron de un modo similar al del Ejemplo I-(i) para dar 4-(2-hidroxi-etiltio)-3-oxo-2-n-hexiloxiiminovalerato de etilo (290,5 g).

I.R.

Película

20 ν_{\max} : 2930, 1740, 1680 cm^{-1}

R.M.N.

25 δ (CDCl_3 , ppm): 0,70 ~ 2,07 (14H, m),
2,53 ~ 3,07 (4H, m), 3,70 (2H, m),
4,22 (2H, t, J=8Hz), 4,38 (2H, q,
J:7Hz)

30 (ii) 4-(2-hidroxi-etiltio)-3-oxo-2-n-hexiloxiiminovalerato de etilo (300 g), ácido p-toluensulfónico (42,0 g) y tolueno (2,5 l) se trataron de un modo similar al del Ejemplo I-(ii) y se llevó a reflujo bajo calenta-

1 miento durante 1,5 horas. La solución resultante se trató
de un modo similar al del Ejemplo I-(ii) para dar 2-(2,3-
-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacetato de
5 etilo (mezcla del isómero sin y del isómero anti, 186,8 g).

I.R.

Película

ν_{\max} : 2930, 1735, 1665 cm^{-1}

10

R.M.N.

$\delta(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 0,67 \sim 2,00 (14H, m), 3,10 (2H, m),
3,93 \sim 4,63 (6H, m), 5,63, 6,47 (1H, s, s,)

15

(iii) 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-
-hexiloxiiminoacetato de etilo (mezcla del isómero sin y
del isómero anti, 186,8 g), solución acuosa 1N de hidróxido
sódico (472 ml) y metanol (1,8 l) se agitó a temperatura
ambiente durante 35 minutos y la sustancia insoluble se
separó por filtración. El filtrado se agitó a temperatura
ambiente durante 43 horas y se trató de un modo similar al
20 del Ejemplo I-(iii) para dar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxa
tiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin, 43 g).

I.R.

Nujol

ν_{\max} : 1735 cm^{-1}

25

R.M.N.

$\delta(\text{DMSO}-d_6, \text{ppm})$: 0,67 \sim 2,13 (11H, m),
3,10 (2H, m), 4,00 \sim 4,60 (4H, m),
5,80 (1H, s)

30

1 Ejemplo K.

(i) Una solución de 4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxovalerato de etilo (50 g) en cloroformo (100 ml) se añdió gota a gota a una solución agitada de 2-mercaptoetanol (20,5 g) y trietilamina (26,6 g) en cloroformo (100 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de separar cloroformo de la solución resultante a vacío, se añadieron agua (600 ml) y acetato de etilo (600 ml) al residuo y se ajustó a pH 1,0 con ácido clorhídrico concentrado. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua (200 ml) se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a vacío dando 4-(2-hidroxietiltio)-2-hidroxiimino-3-oxovalerato de etilo (38,8 g).

15 I.R.

Película

 ν_{\max} : 3450, 2980, 2930, 1730 cm^{-1}

R.M.N.

20 $\delta(\text{CDCl}_3, \text{ ppm})$: 1,37 (3H, t), 2,83 (2H, m),
3,67 ~ 4,0 (4H, m), 4,42 (2H, q)

(ii) Yoduro de potasio (3,98 g) fue añadido a una solución de bromuro de alilo (2,90 g) en acetona (45 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y luego se separó por filtración la sustancia insoluble.

El filtrado se añadió a una suspensión de 4-(2-hidroxietiltio)-2-hidroxiimino-3-oxovalerato de etilo (4,70 g) y carbonato de potasio (4,15 g) en acetona (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La

30

1. sustancia insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío.

Después de añadir éter dietílico (35 ml) y agua (50 ml) al residuo, la mezcla se agitó suficientemente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para dar 2-aliloxiimino-4-(2-hidroxietiltio)-3-oxovalerato de etilo (4,30 g).

I.R.

10 Película

ν_{\max} : 3460, 2980, 2930, 2860, 1730, 1680 cm^{-1}

R.M.N.

15 $\delta(\text{CDC l}_3, \text{ ppm})$: 1,36 (3H, t), 2,76 (2H, m),
3,68 (2H, m), 4,10 ~ 4,67 (4H, m),
4,75 (2H, m), 5,32 (2H, m), 5,96 (1H, m)

(iii) Acido p-toluensulfónico (0,40 g) fue añadido a una solución de 2-aliloxiimino-4-(2-hidroxietiltio)-3-oxovalerato de etilo (4,30 g) en tolueno (43 ml), y se llevó a reflujo bajo calentamiento durante 20 minutos al mismo tiempo que se separaba el agua producida. Después de enfriar, se añadió acetato de etilo (10 ml) a la solución resultante y se lavó con agua (40 ml) dos veces. La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío dando un residuo aceitoso (3,3 g). El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo. El eluato se concentró a vacío dando 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-aliloxiiminoacetato de etilo (2,92 g).

20
25
30

1 I.R.

Película

 ν_{\max} : 3060, 2980, 2940, 2880, 1730 cm^{-1}

R.M.N.

5 $\delta(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 1,33 (3H, t), 3,07 (2H, m),
4,17, 4,50 (4H, m), 4,67 (2H, m),
5,30 (2H, m), 5,67 (1H, s), 6,60 (1H, m)

(iv) Una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1,22 ml) fue añadida una solución de 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-aliloxiiminoacetato de etilo (0,90 g) en metanol (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de separar el metanol de la solución, el residuo se disolvió en agua (20 ml). La solución se ajustó a pH 7,0 con ácido clorhídrico concentrado, se lavó con acetato de etilo (20 ml), se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto se lavó con agua (50 ml) se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en una mezcla de éter diisopropílico, éter dietílico y n-hexano (1:1:1) para dar ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-alil-oxiiminoacético (isómero sin 0,50 g), cristales incoloros, P. de F. 119 a 121°C.

10
15
20

25 I.R.

Nujol

 ν_{\max} : 3060, 1730 cm^{-1}

R.M.N.

30 $\delta(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: 3,05 (2H, m), 4,40 (2H, m),
4,68 (2H, m), 5,30 (2H, m),
5,83 (1H, s), 6,02 (1H, m)

1 Ejemplo 21

Cloruro de fosforilo (0,92 g) fue añadido a una solución agitada de N,N-dimetilformamida (0,44 g) en acetato de etilo (2 ml) a -5 a 10°C durante dos minutos.

5 Acetato de etilo (20 ml) y ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,0 g) fueron añadidos a la solución y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos para dar una solución ácida activada. Por otro lado, trimetilsililacetamida (4,6 g) fue añadida a una

10 solución de ácido 7-amino-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,57 g) en acetato de etilo (20 ml), y se agitó a 40°C durante 30 minutos. A la solución se le añadió la solución ácida activada toda de una vez a -15°C y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió

15 agua (30 ml) a la solución resultante, se agitó durante 5 minutos y luego se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y el extracto se combinó junto con la capa de acetato de etilo. Se añadió agua (30 ml) a la solución de acetato de etilo y se

20 ajustó a pH 7,0 a una temperatura inferior a 5°C. La capa acuosa se separó y se ajustó a pH 2,7 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para dar

25 ácido 7-2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido7-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,2 g)

I. R.

Nujol
ν_{max} : 3300, 3150, 1780, 1710, 1670 cm⁻¹

1

R.M.N.

 δ (DMSO-d₆, ppm) : 3,17 (2H, m), 3,75

(2H, ancha s), 3,83 (3H, s),

4,0 (2H, p, J=13Hz), 4,33

5

(2H, m), 5,17 (1H, d, J=5Hz),

5,67 (1H, dd, J=9Hz, 5Hz),

5,80 (1H, s), 7,99 (1H, s),

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

Ejemplo 22

10

Ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-n-propoxiiminoacético (isómero sin, 1,55 g), N,N-dimetilformamida seca (0,56 ml) acetato de etilo seco (2,1 ml) y cloruro de fosforilo (0,66 ml) fueron tratados de un modo convencional para dar una solución ácida activada. Por otra parte,

15

ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-

-4-carboxílico (2 g) y trimetilsililacetamida (5,6 g) fueron añadidos a acetato de etilo seco (40 ml) y se agitó

a 40°C durante una hora. A la solución se añadió la solución ácida activada a -15°C y se agitó al menos a -10 a

20

-20°C durante dos horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución resultante y se separó la capa de acetato de etilo.

Se añadió agua (30 ml) a la capa de acetato de etilo y se

ajustó a pH 7,5 con bicarbonato sódico. La capa acuosa

se separó, se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH

25

2,0 con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado se recogió

por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido

de fósforo bajo presión reducida para dar ácido 7-2-(2,3-

-dihidro-1,4-oxatiazin-6-il)-2-n-propoxiiminoacetamido-7-3-(1-

-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

30

(isómero sin, 2,75 g).

I. R.

Nujol
 ν_{\max} : 3300, 1783, 1730, 1680 cm^{-1}

R.M.N.

5

$\delta(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm})$: 0,86 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$),
 1,25-1,85 (2H, m), 3,08 (2H, m),
 3,68 (2H, m), 3,95 (2H, t,
 $J=6,2\text{Hz}$), 4,29 (4H, m), 5,09 (1H,
 d, $J=5\text{Hz}$), 6,72 (1H, s), 6,72 (1H,
 dd, $J=5,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 10,18 (1H, d,
 $J=8,0\text{Hz}$)

10

Ejemplo 23

15

Acido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-
 -propoxiiminoacético (isómero sin, 1,6 g), N,N-dimetilfor-
 mamida seca (0,56 ml) acetato de etilo seco (22,3 ml) y cloruro de fosforilo (0,69 ml) fueron tratados de un modo similar al del ejemplo 14 para dar una solución ácida activa. Por otra parte, ácido 7-amino-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,0 g) y trimetilsililacetamida (5,9 g) fueron añadidos al acetato de etilo seco (40 ml) y se agitó a 40°C durante una hora. La solución se añadió la solución ácida activada a -15°C y se agitó a -10°C a -20°C durante 50 minutos. Se añadió agua (30 ml) a la solución resultante, y se separó la capa de acetato de etilo. Se añadió agua (30 ml) a la solución de acetato de etilo y se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio. La solución acuosa se separó, se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 2,7 con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo bajo presión reducida. El

20

25

30

1 producto se añadió a éster dietílico (100 ml) y se agitó.
 El precipitado se recogió por filtración y se lavó con
 éter dietílico para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-
 -6-il)-2-n-propoxiiminoacetamido $\sqrt{7-3}$ -(1H-1,2,3-triazol-5-il)
 5 -tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,33 g).

I. R.

Nujol : 3300, 1780, 1730, 1660 cm^{-1}
 max

R.M.N.

10 δ (DMSO- d_6 , ppm) : 0,86 (3H, t, $J=7,4\text{Hz}$),
 1,60-1,20 (2H, m), 3,08 (2H,
 m), 3,67 (2H, ancha s),
 3,80-4,17 (2H, m), 5,13 (1H,
 d, $J=5,5\text{Hz}$), 5,70 (1H, dd,
 15 $J=5,5\text{Hz}$, 9,0Hz), 7,99 (1H, s)

Ejemplo 24

Cloruro de fosforilo (1,214 g), N,N-dimetilfor-
 mamida (0,579 g) y acetato de etilo (3 ml) fueron tratados
 de un modo convencional para preparar un reactivo de
 20 Vilsmeier. Al reactivo se le añadió ácido 2-(2,3-dihidro-
 -1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin,
 2,00 g) a -10°C , y se agitó a la misma temperatura durante
 20 minutos. Por otra parte, se añadió trimetilsililacetami-
 25 da (6,93 g) a una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-
 -tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,18 g) en
 acetato de etilo (50 ml), y se agitó a 40°C durante 1 hora.
 A la solución se le añadió la solución ácida activada a
 -10°C y se agitó a la misma temperatura durante una hora.
 Se añadió agua (20 ml) a la solución resultante y se sepa-
 30 ró la capa orgánica. La solución se lavó con agua (20 ml)

dos veces y se secó. Después de concentrar la solución a vacío el residuo se pulverizó con éter diisopropílico (50 ml). El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar ácido 7- $\overline{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-
 5 -hexiloxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 3,4 g).

I. R.

Nujol
 ν_{max} : 3280, 1785, 1730, 1675 cm^{-1}

10

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm) : 1,00 (3H, t, J=8Hz),
 1,17-1,94 (8H, m), 3,10 (2H, m)
 3,73 (2H, m), 3,98 (3H, s),
 4,00-4,33 (4H, m), 5,13 (1H, d,
 15 J=5Hz), 5,73 (2H, m),
 9,58 (1H, d, J=8Hz)

Ejemplo 25

Cloruro de fosforilo (1,214 g), N,N-dimetilformamida (0,579 g) y acetato de etilo (3 ml) se trataron de un
 20 modo convencional para dar un reactivo de Vilsmeier. A la solución se le añadió acetato de etilo (7 ml) y ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiimino-acético (isómero sin, 2,18 g) y se trató de un modo similar al del
 25 Ejemplo 24 para dar una solución ácida activada. La solución fue añadida a una solución de ácido 7-amino-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,18 g) y trimetilsililacetamida (6,93 g) en acetato de etilo (50 ml) y la mezcla fue tratada de un modo similar al del Ejemplo 24 para
 30 dar ácido 7- $\overline{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-

-carboxílico (isómero sin, 3,00 g).

I. R.

Nujol
 ν_{\max} : 3250, 1785, 1725, 1675 cm^{-1}

5

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm) : 1,00 (3H, t, J=8Hz),
 1,17-1,90 (8H, m), 3,08 (2H, m),
 3,70 (2H, m), 3,90-4,67 (6H, m);
 5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,71 (2H, m),
 9,55 (1H, s), 9,55 (1H, d, J=8Hz)

10

Ejemplo 26

Una solución de ácido 7-amino-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1,57 g) y trimetilsililacetamida (4,6 g) en acetato de etilo (20 ml) y una mezcla de ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,1 g), N,N-dimetilformamida (0,44 g) y cloruro de fosforilo (0,92 g) se trató de un modo similar al del Ejemplo 21 para dar ácido 7-2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,85 g)

15

20

I.R.

Nujol
 ν_{\max} : 3300, 1780, 1720, 1680 cm^{-1}

25

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm) : 2,23 (4H, s), 3,70 (2H, ancha s), 3,83 (3H, s),
 4,03 (2H, q, J=13Hz), 5,17 (1H, d, J=4Hz), 5,70 (1H, dd, J=8Hz, 4Hz), 6,63 (1H, s), 7,97 (1H, s),

30

1

9,73 (1H, d, J=8Hz)

Ejemplo 27

5

Una solución de ácido 7-amino-3-(1-n-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2,0 g) y trimetilsililacetamida (4,6 g) en acetato de etilo seco (40,0 ml), y una solución de ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin, 1,5 g), N,N-dimetilformamida seca (0,44 g) y cloruro de fosforilo (0,92 g) en acetato de etilo (21,75 ml) fueron tratados de un modo similar al del Ejemplo 22 para dar ácido 7-[2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido]-3-(1-n-hexil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,26 g).

10

I.R.

15

Nujol : 3300, 1790, 1730, 1680, 1630 cm^{-1}
 ν_{max}

20

R.M.N. δ (DMSO- d_6 , ppm) : 0,60-2,13 (22H, m),
 3,11 (2H, m), 3,72 (2H, m),
 3,88-4,60 (8H, m), 5,13 (1H,
 d, J=5,0Hz), 5,73 (1H, s, 1H,
 dd, J=5,0Hz, 8,0Hz), 9,59 (1H,
 d, J=8,0Hz)

Ejemplo 28

25

Una solución de ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,4 g), N,N-dimetilformamida seca (0,59 ml) y cloruro de fosforilo (1,17 g) en acetato de etilo seco (12,3 ml), y una solución de ácido 7-amino-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (1,35 g) y trimetilsililacetamida (5,75 g) en acetato de etilo (40 ml) se trató de un modo similar al del Ejemplo 14 para dar áci-

30

1 do 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-metoxiiminoacetamido
do 7-2-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,45 g).

I.R.

max } Nujol : 3160, 1765, 1660, 1635 cm^{-1}

5

R.M.N.

§ (DMSO- d_6 , ppm) : 1,42 (3H, d, J=7,0Hz),

3,07 (2H, m), 3,79 (3H, s),

4,27 (2H, m), 5,03 (1H, d,

J=5,0Hz), 5,72 (2H, m), 6,40

10

(1H, d, J=7,0Hz), 9,63 (1H, d,

J=8,0Hz)

Ejemplo 29

(1) N,N-dimetilformamida seca (1,26 ml), cloruro de fosfo-
rilo (1,48 ml), ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
15 -propoxiiminoacético (isómero sin, 3,48 g) y acetato de etilo
seco (5 ml) fueron tratados de un modo convencional para
dar una solución ácida activada. Por otra parte, una solu-
ción de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
(5,0 g), trimetilsililacetamida (12,6 g) y bis(trimetilsilil)
20 lil)acetamida (8,3 g) en acetato de etilo (700 ml) se agitó
a 40°C durante una hora. La solución ácida activada se añadió
toda una vez a la solución a -30°C y se agitó a -10 a
-30°C durante dos horas. Después de añadir agua (50 ml) la
solución resultante, se separó la capa de acetato de etilo.
25 La solución se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato
sódico y una solución acuosa saturada de cloruro
sódico por este orden, se secó sobre sulfato de magnesio y
se concentró a vacío. El residuo se pulverizó con éter diisopropílico,
y el precipitado se recogió por filtración y se
30 lavó con éter diisopropílico para dar 7- $\sqrt{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-

1 -oxatiin-6-il)-2-n-propoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxi-
lato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 6,80 g)

I.R.

5 Nujol
 ν_{\max} : 3250, 1780, 1730, 1660 cm^{-1}

R.M.N.

10 δ (DMSO- d_6 , ppm) : 0,79 (3H, t, J=7,0Hz),
1,52 (2H, m), 3,00 (2H, m),
3,55 (2H, m), 3,89 (2H, t, J=6Hz),
4,20 (2H, m), 5,06 (1H, d, J=4Hz),
5,33 (2H, s), 5,62 (1H, s),
5,75 (1H, dd, J=4,0Hz, 8,0Hz),
6,58 (1H, m), 7,62 (2H, d, J=8Hz),
8,15 (2H, d, J=8,0Hz), 9,54 (1H,
15 d, J=8,0Hz)

(2) 7- β -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-propoxiiminoace-
tamido7-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero
sin, 6,7 g), tetrahidrofurano (200 ml), metanol (67 ml),
ácido acético (2 ml), agua (6 ml) y paladio-carbono al
20 10% (3,3 g) fueron tratados de un modo similar al del Ejem-
plo 18-(2) para dar ácido 7- β -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-
-il)-2-n-propoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin, 2,59 g).

I. R.

25 Nujol
 ν_{\max} : 3300, 1790, 1776, 1660 cm^{-1}

R.M.N.

30 δ (DMSO- d_6 , ppm) : 0,87 (3H, t, J=7,6Hz),
1,30-1,96 (2H, m), 3,10 (2H, m)
3,60 (2H, d, J=4,0Hz), 4,00(2H,

t, J=6,4Hz), 4,31 (2H, m), 5,10
(1H, d, J=5,0Hz), 5,72 (1H, s),
5,79 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48
(1H, m), 9,58 (1H, d, J=8,0Hz)

5 Ejemplo 30

N,N-dimetilformamida (0,579 g), cloruro de fosforilo (1,214 g) y acetato de etilo (3 ml) se trataron de un modo convencional para dar un reactivo de Vilsmeier y el reactivo se añadió a acetato de etilo (7 ml). A la
10 solución se le añadió ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin, 2,00 g) bajo agitación para dar una solución ácida activada. Por otro lado, se agitaron ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (1,46 g), trimetilsililacetamida (5,84 g), bis(trimetil
15 silil)-acetamida (4,40 ml) y acetato de etilo (24 ml) para preparar una solución. A dicha solución se le añadió todo de una vez la solución ácida activada a -10°C, y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de añadir
20 agua (30 ml) y acetato de etilo (15 ml) a la solución resultante, la solución se agitó suficientemente y se separó la capa orgánica. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (30 ml) a la solución orgánica, se agitó suficientemente y la capa acuosa se separó. La solución se
25 ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). El extracto se lavó con agua (20 ml), dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se pulverizó con éter diisopropílico (50 ml) y el precipitado se recogió
30 por filtración para dar ácido 7-(2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido)-3-cefem-4-carboxí

1 lico (isómero sin, 2,40 g).

I.R.

Nujol

ν_{\max} : 3280, 1785, 1730, 1660 cm^{-1}

5

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm): 0,67-1,83 (1H, m),

3,07 (2H, m), 3,60 (2H, q, J=14Hz),

3,99 (2H, t, J=6Hz), 4,37 (2H, m),

5,06 (1H, d, J=5Hz), 5,68 (1H, s),

10

5,74 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,46

(1H, t, J=5Hz), 9,55 (1H, dd, J=8Hz)

Ejemplo 31

15

N,N-dimetilformamida (0,175 g), cloruro de fosforilo (0,367 g) y acetato de etilo (0,5 ml) se trataron de un modo convencional para preparar un reactivo de Vilsmeier y el reactivo se añadió a acetato de etilo (5 ml).

20

A la solución se le añadió ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin, 0,500 g) a -15°C y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos para dar una solución ácida activada. La solución se añadió toda una vez a una solución de ácido 7-imino-3-cefem-4-carboxílico (0,524 g), trimetilsililacetamida (1,4 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (1,5 ml) en acetato de etilo (7,5 ml) a

25

-15°C y se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió agua (10 ml) a la solución resultante, se ajustó a pH 7,0 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se separó. La solución acuosa se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico al 10%. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua para dar ácido

30

7- $\left[2-(2,3\text{-dihidro-1,4-oxatiin-6-il})\text{-2-aliloxiiminoacetamido}\right]$ 73-

1 -cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,73 g).

I.R.

Nujol

ν_{\max} : 3225, 1770, 1708, 1660 cm^{-1}

5

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm): 3,07 (2H, m), 3,55 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 4,27 (2H, m), 4,53 (2H, m), 5,07-5,40 (3H, m), 5,67-6,27 (3H, m), 6,45 (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 9,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

10

Ejemplo 32

(1) Una solución de clorhidrato de 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (5,0 g) y trimetilsililacetamida (11,3 g) en acetato de etilo seco (100 ml) y una solución de ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-propoxiiminoacético (isómero sin, 3,13 g), N,N-dimetilformamida seca (1,13 ml) y cloruro de fosforilo (1,33 ml) en acetato de etilo (54,4 ml) se trataron de un modo similar al del Ejemplo 19-(1) para dar 7- $\underline{2}$ -(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-propoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 7,10 g).

15

20

I.R.

Nujol

25

ν_{\max} : 1780, 1730, 1675, 1607 cm^{-1}

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm): 0,87 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,30-1,90 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,4\text{Hz}$), 4,28 (2H, m), 5,32 (1H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 5,48 (2H, s),

30

1 5,73 (1H, s), 6,87 (1H, dd, J=5,0Hz,
8,2Hz), 7,74 (2H, d, J=9,0Hz),
8,29 (2H, d, J=9,0Hz)

5 (2) 7-[2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-
-n-propoximinoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de
4-nitrobencilo (isómero sin, 7,0 g), ácido acético (2 ml),
agua (10 ml), paladio-carbono al 10% (3,5 g), tetrahidrofu-
10 rano (100 ml) y metanol (100 ml) fueron tratados de modo
similar al del Ejemplo 19-(2). Los cristales obtenidos
se recrystalizaron en cloruro de metileno (20 ml) para dar
ácido 7-[2-(2,3-dihidro-1,4-oxatiin-6-il)-2-n-propoximino-
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,31
g).

15 I.R.

Nujol

ν_{\max} : 3300, 1784, 1740, 1665 cm^{-1}

R.M.N.

20 δ (DMSO- d_6 , ppm): 0,87 (3H, t, J=8,0Hz),
1,61 (2H, m), 3,08 (2H, m),
3,83 (2H, q, J=16,8Hz), 3,97
(2H, t, J=8,0Hz), 4,28 (2H, m),
5,23 (1H, d, J=5,0Hz), 5,68
(1H, s), 5,74 (1H, dd, J=5,0Hz,
25 9,0Hz), 9,64 (1H, d, J=9,0Hz)

Ejemplo 33

(1) Una solución de clorhidrato de 7-amino-
-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (4,06 g) y
trimetilsililacetamida (9,19 g) en acetato de etilo (40 ml)
30 y una solución de ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-

1 -metoxiiminoacético (isómero sin, 2,2 g), N,N-dimetilforma
 mida (0,8 g) y cloruro de fosforilo (1,67 g) en acetato de
 etilo (24 ml) se trató de un modo similar al del Ejemplo
 19-(1) para dar 7- \int -2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-
 5 -metoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de
 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,1 g).

I.R.

Nujol

ν_{\max} : 3280, 1790, 1740, 1680 cm^{-1}

10

R.M.N.

δ (DMSO- d_6 , ppm) : 3,20 (4H, s), 3,80 (3H, s),
 3,93 (2H, AB-q, J=18Hz), 5,30
 (1H, d, J=5Hz), 5,48 (2H, s),
 5,87 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,6
 15 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=9Hz),
 8,30 (2H, d, J=1Hz), 9,63 (1H, d,
 J=8Hz)

(2) 7- \int -2-(2,3-dihidro-1,4-ditiin-5-il)-2-
 20 -metoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de
 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,0 g), tetrahidrofurano (50
 ml), metanol (30 ml), paladio-carbono al 10% (2 g), agua (7
 ml) y ácido acético (0,7 ml) se trataron de un modo simi-
 lar al del Ejemplo 19-(2) para dar ácido 7- \int -2-(2,3-dihidro-
 25 -1,4-ditiin-5-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-
 -4-carboxílico (isómero sin, 1,6 g).

I.R.

Nujol

ν_{\max} : 3300, 1780, 1730, 1660 cm^{-1}

30

P-

Hoja núm. 83

1 R.M.N.

δ (DMSO-d₆, ppm) : 3,20 (4H, s), 3,81 (2H,
AB-q, J=18Hz), 3,80 (3H, s), 5,72 (1H,
dd, J=8Hz, 5Hz), 6,55 (1H, s),
9,77 (1H, d, J=8Hz).

5

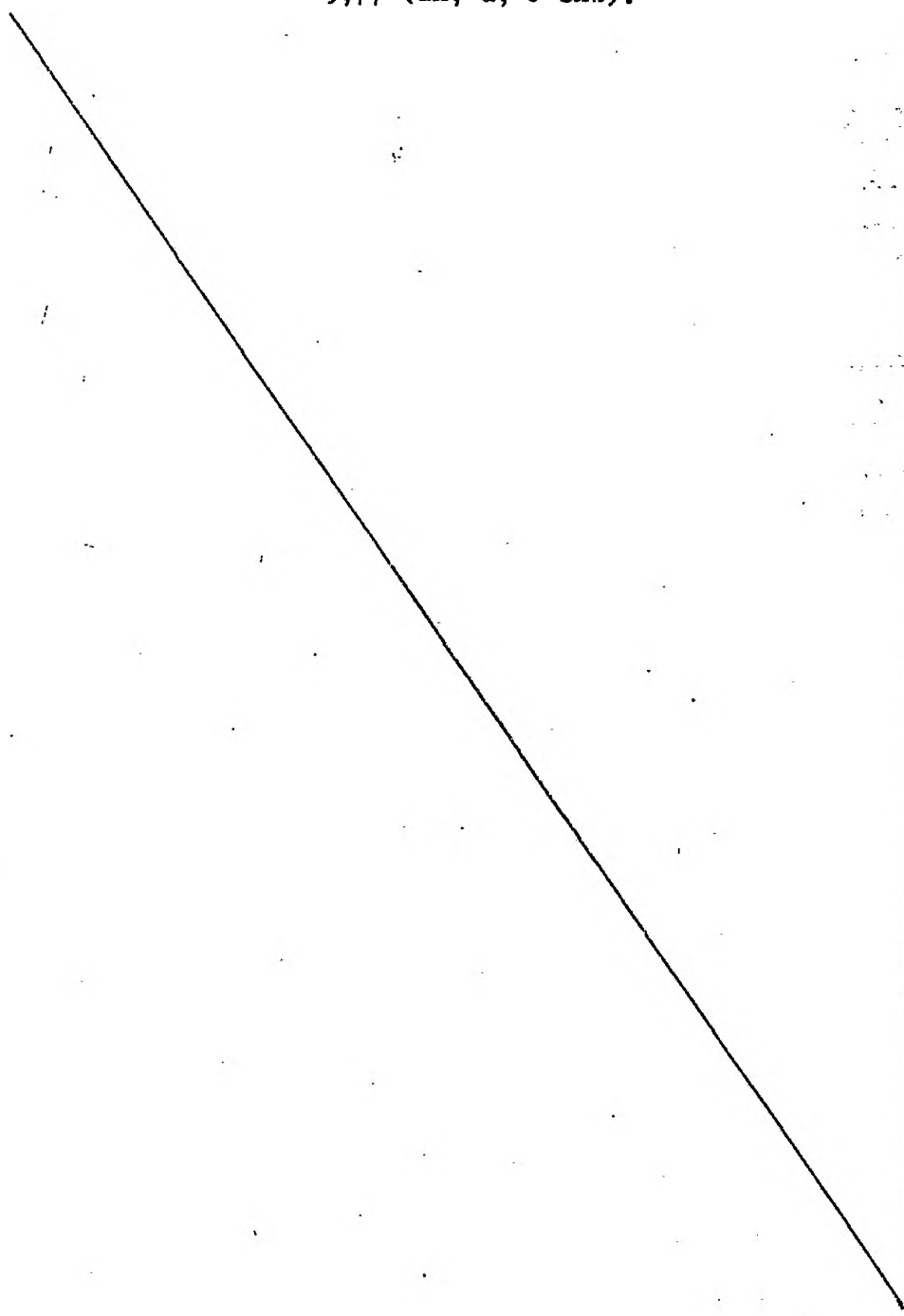
10

15

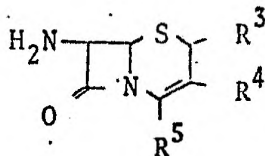
20

25

30



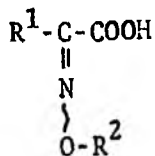
1



5

donde R^3 , R^4 y R^5 son cada uno como se define arriba, su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con ácido acético disustituido de la fórmula:

10

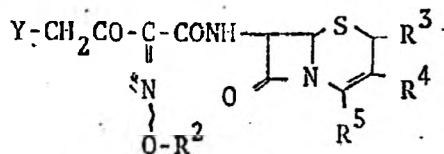


donde R^1 y R^2 son cada uno como se define arriba, su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo.

15

2ª.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1ª o su sal no tóxica, farmacéuticamente aceptable que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

20



25

donde R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno como se define arriba, e Y es un resto ácido, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula:

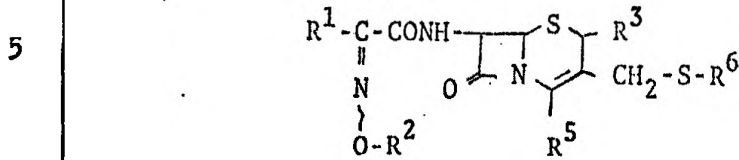


30

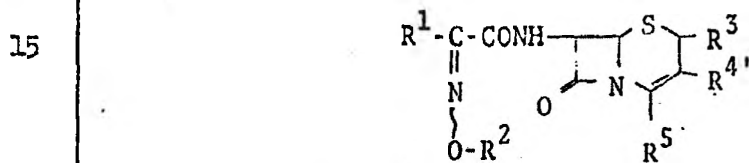
donde X es como se define en la reivindicación 1ª, y Z es

1 2-mercaptoetilo, alcoxi inferior(tiocarbonilo) ó 2-mercapto
fenilo, o su sal.

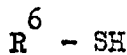
3ª.- Un procedimiento para la preparación de un
compuesto de la fórmula:



10 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son cada uno como se define en la
reivindicación 1ª, y R^6 es un grupo heterocíclico que pue
de estar sustituido con alcoholo inferior, o una sal no tó
xica y farmacéuticamente aceptable del dicho compuesto, que
comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



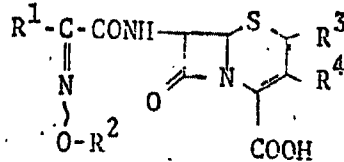
20 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son cada uno como se ha definido arri
ba, y R^4 es aciloximetilo, o una sal del mismo, con un com
puesto de la fórmula:



25 donde R^6 es como se define arriba, o su sal.

4ª.- Un procedimiento para la preparación de un
compuesto de la fórmula:

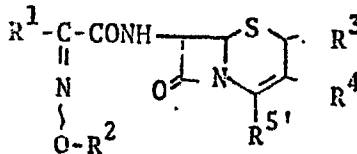
1



5

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno como se define en la reivindicación 1ª, o una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que comprende someter un compuesto de la fórmula:

10



15

donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno como se ha definido arriba, y $R^{5'}$ es un derivado de grupo carboxi, a una reacción para transformar el derivado carboxi en un grupo carboxi libre.

20

5ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE CEPALOSPORINAS"

25

30

1

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

Esta Memoria consta de ochenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 23 JUN. 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder

10

15

20

25

30