

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
 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.

**PATENTE DE INVENCION**

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	(21) 467.828	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	14-3-1978	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
10699/77	14-3-1977	Gran Bretaña
29245/77	12-7-1977	"
42315/77	11-10-1977	"
75/78	3-1-1978	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE CEFEM Y CEFAM"

(71) SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File:1813  
FP/190-78/MS)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

(72) INVENTOR (ES)

Takao Takaya, Hisashi Takasugi, Kiyoshi Tsuji y Toshiyuki Chiba

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-68.366)

jga

1                   Esta invención se refiere a nuevos compuestos de  
cefem y cefam. Más particularmente, se refiere a nuevos áci-  
dos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos sustituidos en la posi-  
ción 7, sus sales farmacéuticamente aceptables y los bio-  
5                   precursores farmacéuticamente aceptables de los mismos,  
que tienen actividades antimicrobianas, y a procedimientos  
para la preparación de aquéllos, a compuestos intermedios  
para la preparación de los mismos y a procedimientos para  
la preparación de ellos, y a composiciones farmacéuticas  
10                   que comprenden los mismos y métodos de utilización de los  
mismos profilácticamente y terapéuticamente para el trata-  
miento de las enfermedades infecciosas en los seres huma-  
nos y los animales.

                  De acuerdo con ello, los objetos de esta inven-  
15                   ción son proporcionar:

                  nuevos ácidos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos  
sustituidos en la posición 7, sus sales farmacéuticamente  
aceptables y los bioprecursores farmacéuticamente acepta-  
bles de las mismas, que exhiben actividades antimicrobia-  
20                   nas excelentes contra una gran diversidad de microorganismos  
patógenos que incluyen bacterias Gram-negativas y  
Gram-positivas;

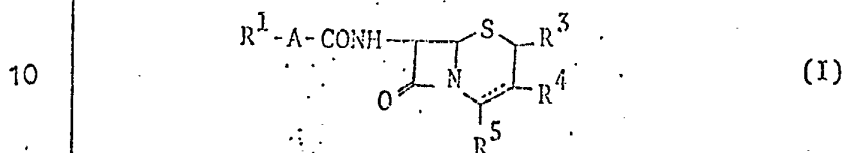
                  procedimientos para la preparación de los mismos  
composiciones farmacéuticas que comprenden uno  
25                   de los mismos como ingrediente activo, y

                  un método de utilización de los mismos profilác-  
ticamente y terapéuticamente para el tratamiento de las  
enfermedades infecciosas causadas por microorganismos pató-  
genos en los seres humanos y los animales; y adicionalmente  
30                   compuestos intermedios para su utilización en la

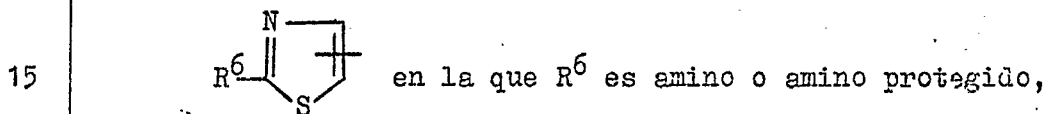
1 preparación de ácidos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos sus-  
tituidos en la posición 7, sus sales farmacéuticamente  
aceptables o los bioprecusores farmacéuticamente acepta-  
bles de los mismos, y

5 métodos para la preparación de los mismos.

Los compuestos de cefem y cefam proporcionados  
por esta invención se pueden representar por la fórmula  
(I):



donde R<sup>1</sup> es tiadiazolilo, tiazolilo de la fórmula:



o haloacetilo;

A es metileno o un grupo de la fórmula:

20  $\text{-C=N}\sim\text{O} - \text{R}^2$ , en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno o un  
resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido  
con halógeno, carboxi o carboxi esterificado;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior;

25 R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o  
un grupo de la fórmula:  $\text{-O-R}^7$  en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno,  
alcoholo inferior o acilo,

R<sup>5</sup> es carboxi o carboxi modificado funcionalmen-  
te, y

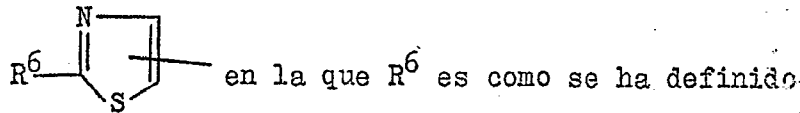
la línea de trazos representa núcleos 3-cefem y  
cefam, inclusive, con la condición de que

30 1) R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno o un grupo de la

1 fórmula:  $-O-R^7$  en la que  $R^7$  es como se ha definido arriba, cuando  $R^3$  es hidrógeno,

ii)  $R^4$  es alcoholo inferior, cuando  $R^3$  es alcoholo inferior,

5 iii) A es un grupo de la fórmula  $-\overset{1}{C}=\overset{2}{N}\sim O - R^2$  en la que  $R^2$  es como se ha definido arriba, cuando  $R^1$  es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

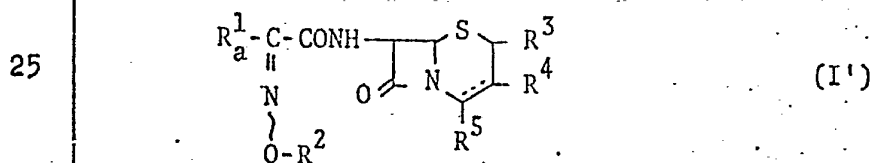


arriba, y

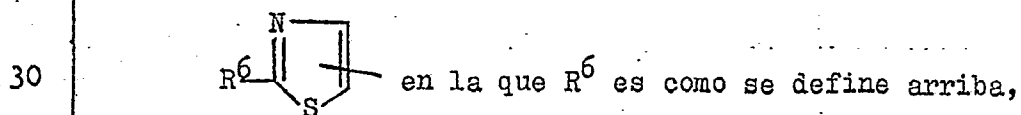
15 iv) la línea de trazos representa un núcleo 3-cefem y  $R^4$  es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o  $-OR^7$  en el que  $R^7$  es alcoholo inferior, cuando  $R^1$  es haloacetilo.

20 Debe indicarse que los compuestos de cefem y cefam (I) tal como se ilustran arriba incluyen un compuesto útil como agente antimicrobiano y también un compuesto útil como compuesto intermedio para la preparación del agente antimicrobiano anterior, particularmente como se ilustra a continuación.

El compuesto útil como agente antimicrobiano puede representarse por la fórmula (I'):

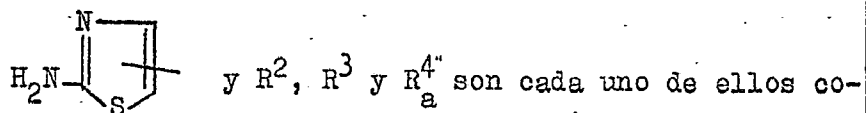


donde  $R_a^1$  es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:





1 donde  $R_c^1$  es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

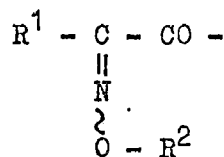


5 mo se ha definido arriba.

Los términos y definiciones descritos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones correspondientes se ilustran como sigue:

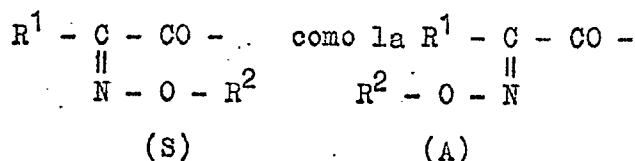
a) Estructura parcial de la fórmula:

10



tiene por objeto significar tanto la fórmula geométrica:

15



20

Se hace referencia a la geometría de la fórmula (S) como "sin", y se hace referencia a la otra fórmula (A) como "anti".

25

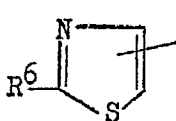
De acuerdo con ello, se hace referencia a uno de los isómeros del compuesto que tiene la estructura parcial que se muestra por la fórmula (S) anterior como "isómero "sin", y se hace referencia al otro isómero del compuesto que tiene la estructura parcial que se muestra por la fórmula (A) anterior como "isómero anti", respectivamente.

30

Desde el punto de vista de la relación estructura-actividad, debe observarse que un isómero sin del compuesto (I') tiende a exhibir una actividad antimicrobiana

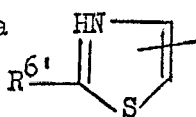
1 mucho mayor que el correspondiente isómero anti, y de acuerdo con ello el isómero sin es un agente antimicrobiano más preferible que el correspondiente isómero anti en cuanto a su valor profiláctico y terapéutico.

5 b) Es bien sabido que el grupo tiazolilo de la fórmula:



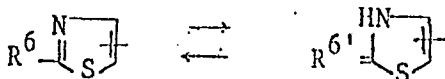
(donde  $R^6$  es como se define arriba)

se encuentra en relación tautómera con un grupo tiazolinilo de la fórmula



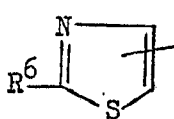
(donde  $R^{6'}$  es imino o imino protegido).

La tautomería entre dichos grupos tiazolilo y tiazolinilo se puede ilustrar por el equilibrio siguiente:



(donde  $R^6$  y  $R^{6'}$  son cada uno de ellos como se define arriba).

De acuerdo con ello, debe entenderse que ambos grupos citados son sustancialmente iguales, y los tautómeros constituidos por tales grupos se consideran como los mismos compuestos, especialmente en la química de la fabricación. Por esta razón, las dos formas tautómeras de los compuestos que tienen tales grupos en su molécula se incluyen dentro del alcance de esta invención y se designan incluso con una sola expresión, "tiazolilo", y se representan por la fórmula:

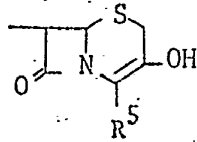


(en la que  $R^6$  es como

se define arriba), únicamente por razones de comodidad, a

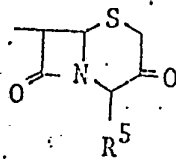
1 -lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones de la misma.

c) Es bien sabido que el compuesto de 3-hidroxi-3-cefem que tiene la estructura parcial de la fórmula:



se encuentra en relación de tautomería con el compuesto de 3-oxo-cefam de la fórmula:

10



15 a cada uno de los cuales se hace referencia como el tautómero enólico o cetónico, y que el tautómero enólico es usualmente la forma estabilizada.

De acuerdo con ello, los dos compuestos que tienen tales estructuras tautómeras se incluyen dentro del mismo alcance del compuesto, y por esta razón, la estructura y la nomenclatura de tales tautómeros se expresan indistintamente con una sola expresión del tautómero enólico estabilizado, esto es, del compuesto de 3-hidroxi-3-cefem, a lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones de la misma.

20

25

En lo que antecede y en las descripciones subsiguientes de esta memoria descriptiva, los ejemplos adecuados y la ilustración de las diversas definiciones que esta invención se propone incluir dentro del alcance de la misma, se explican en detalle como sigue.

30

1            Se emplea el término "inferior" para designar un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

5            "Tiadiazolilo", para  $R^1$ , puede ser 1,2,3-tiadiazolilo (p.ej. 1,2,3-tiadiazol-4-ilo ó 1,2,3-tiadiazol-5-ilo), 1,3,4-tiadiazolilo ó 1,2,4-tiadiazolilo, preferiblemente 1,2,3-tiadiazolilo, y más preferiblemente 1,2,3-tiadiazol-4-ilo.

10           "Resto de hidrocarburo alifático", para  $R^2$ , puede incluir un radical monovalente de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado, y recto, ramificado o cíclico, y particularmente puede incluir alcoholilo, alquenilo, alquinilo, cicloalcoholilo y análogos, cuyos detalles se explican más adelante.

15           "Alcoholilo" puede incluir un resto de alcano recto o ramificado que tiene 1 a 12 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y análogos, preferiblemente alcoholilo inferior, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono.

20           "Alquenilo" puede incluir un resto de un alqueno recto o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente alquenilo inferior tal como vinilo, alilo, 25 1-propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, y análogos, y más preferiblemente aquéllos que tienen hasta 4 átomos de carbono.

30           "Alquinilo" puede incluir un resto de un alquino recto o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente alquinilo inferior tal como etinilo, pro-

1 -pargilo, 1-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo,  
3-pentinilo, 2-pentinilo, 1-pentinilo, 5-hexinilo, y aná-  
logos, y más preferiblemente aquéllos que tienen hasta 4  
átomos de carbono.

5 "Cicloalcohilo" puede incluir un resto de un ci-  
cloalcano que tiene hasta 8 átomos de carbono, preferible-  
mente cicloalcohilo inferior tal como ciclopropilo, ciclo-  
butilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y más preferiblemente  
ciclohexilo.

10 Estos restos de hidrocarburos alifáticos pueden  
estar sustituidos con uno o varios átomos de halógeno, o  
con uno o varios grupos carboxi o carboxi esterificado. De  
acuerdo con ello, "resto de hidrocarburo alifático susti-  
tuido con átomo(s) de halógeno, grupo(s) carboxi o grupo(s)  
15 carboxi esterificados" puede expresarse también alternati-  
vamente como "resto de hidrocarburo alifático sustituido  
con halógeno", "resto de hidrocarburo alifático sustituido  
con carboxi" y "resto de hidrocarburo alifático sustituido  
con carboxi esterificado", respectivamente, los cuales pue-  
den incluir más particularmente halo-alcohilo, alquenilo,  
20 alquinilo y cicloalcohilo; carboxi-alcohilo, alquenilo,  
alquinilo y cicloalcohilo; y carboxi esterificado-alcohilo,  
alquenilo, alquinilo y cicloalcohilo, respectivamente.

Ejemplos adecuados del "halógeno" pueden incluir  
25 cloro, bromo, yodo y flúor; ejemplos adecuados del "carbo-  
xi esterificado" pueden ser alcóxicarbonilo o análogos; y  
ejemplos preferidos del "alcohilo", "alquenilo", "alquini-  
lo", "cicloalcohilo" y del resto alcohilo del "alcóxicar-  
bonilo" son los correspondientes restos "inferiores" que  
30 se han mencionado arriba.

1 Ejemplos preferidos del "halo-alcoholo, alqueni-  
lo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser clorometilo, bro-  
mometilo, yodometilo, fluorometilo, triclorometilo, tri-  
5 fluorometilo, 2-cloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 2,2,2-tri-  
fluoroetilo, 3-cloropropilo, 4-yodobutilo, 5-fluoropenti-  
lo, 6-bromohexilo, 3-fluoroalilo, 3-cloropropargilo, 4-  
-fluorociclohexilo, o análogos.

Ejemplos preferidos del "carboxi-alcoholo, alque-  
nilo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser carboximetilo,  
10 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxipropilo, 3-carbo-  
xipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihe-  
xilo, 1-carboxiisopropilo, 1-etil-1-carboxietilo, 2-metil-  
-2-carboxipropilo, 3-carboxialilo, 3-carboxipropargilo, 4-  
-carboxiciclohexilo, o análogos.

15 Ejemplos preferidos del "carboxi esterificado-al-  
coholo, alqueniilo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser  
alcoxi inferior-carbonilo-alcoholo inferior (p.ej. metoxi-  
carbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, propoxicarbonilmetilo,  
20 terc.butoxicarbonilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 2-etoxi-  
carbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 1-terc.butoxicarbo-  
nilisopropilo, 1-terc.butoxicarbonil-1-metilpropilo, 4-terc.  
butoxicarbonilbutilo, 5-terc.butoxicarbonilpentilo, 6-buto-  
xicarbonilhexilo, etc.), alcoxi inferior-carbonil-alqueni-  
lo inferior (p.ej. 3-metoxicarbonilalilo, etc.), alcoxi in-  
25 ferior-carbonil-alquinilo inferior (p.ej. 3-metoxicarbonil-  
propargilo, etc.), alcoxi inferior-carbonil-cicloalcoholo  
inferior (p.ej. 4-metoxicarbonil-ciclohexilo, etc.) o aná-  
logos, y más preferiblemente alcoxi inferior-carbonilmeti-  
lo como se ha ilustrado arriba.

30

"Alcoholo inferior" para R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> hace refe-

1 -rancia a aquéllos que se han citado como ejemplos en el término del resto de hidrocarburo alifático para  $R^2$ , y preferiblemente pueden ser aquéllos que tienen hasta 4 átomos de carbono, y más preferiblemente metilo.

5 "Halógeno" para  $R^4$  puede ser cloro, bromo, yodo o flúor, y un halógeno preferido es cloro o bromo.

"Acilo" para  $R^7$  puede ser alcanóilo inferior (p. ej. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo, etc.), aroilo (p.ej. benzoilo, etc.),  
10 alcanosulfonilo inferior (p.ej. mesilo, etanosulfonilo, 1-metiletanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.), arenosulfonilo (p.ej. bencenosulfonilo, tosilo, etc.) o análogos.

"Grupo protector" en el "amino protegido" para  
15  $R^6$  puede ser el grupo protector en N convencional tal como aralcoholo inferior (p.ej. bencilo, benzhidrilo, tritilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, etc.), haloalcoholo inferior (p.ej. triclorometilo, tricloroetilo, trifluorometilo, etc.), tetrahidropiraniilo, feniltio sustituido, alcohilideno sustituido, aralcoholideno sustituido, cicloalcoholideno sustituido, acilo, o análogos.

Acilo adecuado para el grupo protector puede ser  
25 alcanóilo inferior sustituido o insustituido (p.ej. formilo, acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.), alcoxicarbonilo inferior sustituido o insustituido (p.ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc.butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc.pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, etc.), aralcoxi inferior-carbonilo  
30

1 -sustituido o insustituido (p.ej. benciloxicarbonilo, benzhi  
driloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, etc.), ciclo-  
alcoxi inferior-carbonilo (p.ej. ciclopentiloxicarbonilo,  
ciclohexiloxicarbonilo, etc.), 8-quinoliloxicarbonilo, suc-  
5 cinilo, ftaloílo, o análogos.

Y adicionalmente, el producto de reacción de un  
silano, o de un compuesto de boro, aluminio o fósforo con  
el grupo amino puede incluirse también en el grupo protec-  
tor. Ejemplos adecuados de tales compuestos pueden ser clo-  
10 ruro de trimetilsililo, cloruro de trimetoxisililo, tricloro-  
ruro de boro, dicloruro de butoxiboro, tricloruro de alumi-  
nio, cloruro de dietoxi-aluminio, dibromuro de fósforo, di-  
bromuro de fenil-fósforo, o análogos.

"Carboxi funcionalmente modificado" para R<sup>5</sup> puede  
15 ser un éster, amida o análogos.

Ejemplos adecuados del éster pueden ser alcohilés-  
ter (p.ej. éster metílico, éster etílico, éster propílico,  
éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, és-  
ter terc.butílico, éster pentílico, éster terc.pentílico,  
20 éster hexílico, éster heptílico, éster octílico, éster 1-cl  
clopropiletílico, etc.);

alqueniléster (p.ej. éster vinílico, éster alíli-  
co, etc.);

25 alquiniléster (p.ej. éster etínico, éster pro-  
pinílico, etc.);

alcoxialcohiléster (p.ej. éster metoximetílico,  
éster etoximetílico, éster isopropoximetílico, éster 1-me-  
toxiético, éster 1-etoxietílico, etc.);

30 alcohilticalcohiléster (p.ej. éster metiltiometi-  
lico, éster etiltiomético, éster etiltioético, éster

1 -isopropiltiometílico, etc.);

haloalcoholéster (p.ej. éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc.);

5 alcanoiloxialcoholéster (p.ej. éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-acetoxietílico, éster 2-propioniloxietílico, éster palmitoiloximetílico, etc.);

10 alcanosulfonilalcoholéster (p.ej. éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc.);

aralcoholéster sustituido o insustituido (p.ej. éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenetílico, éster tritílico, éster benzhidrílico, éster bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxi-3,5-di-terc.butilbencílico, etc.);

15 ariléster sustituido o insustituido (p.ej. éster fenílico, éster tolílico, éster terc.butilfenílico, éster xilílico, éster mesitílico, éster cumenílico, éster salicílico, etc.);

20 un éster con un compuesto de sililo tal como un compuesto de trialcoholilililo, compuesto de dialcoholilalcoxilililo o trialcoxisililo, por ejemplo, trialcoholililéster (p.ej. éster trimetilsilílico, éster trietilsilílico, etc.), dialcoholilalcoxililéster (p.ej. éster dimetilmeto-

25 xisilílico, éster dimetiletoxisilílico, éster dietilmetoxisilílico, etc.) o trialcoxisililéster (p.ej. éster trimetoxisilílico, éster trietoxisilílico, etc.), o análogos.

30 Con relación a los términos "amino protegido" para  $R^6$  y "carboxi funcionalmente modificado" para  $R^5$ , debe entenderse que estos grupos incorporan su significado no

1 sólo en la fabricación sintética del compuesto buscado como objetivo por procedimiento(s) químico(s), sino también en las propiedades fisiológicas y farmacéuticas del compuesto objetivo per se.

5 Es decir que, en el significado de la fabricación sintética, el grupo amino libre para R<sup>6</sup> y/o el grupo carboxi libre para R<sup>5</sup> se pueden transformar en el "amino protegido" y/o "carboxi funcionalmente modificado" como se han mencionado arriba antes de llevar a cabo el o los procedimientos para prevenir cualquier posible reacción o reacciones secundarias indeseadas, y el "amino protegido" y/o "carboxi funcionalmente modificado" en el compuesto resultante pueden transformarse en el grupo amino libre y/o grupo carboxi libre después de llevarse a cabo la reacción.

10

15 Esto resultará evidente a partir de la explicación de los procedimientos en lo que sigue.

Por otra parte, en el significado de las propiedades fisiológicas y farmacéuticas del compuesto objetivo, el compuesto que lleva el grupo "amino protegido" y/o el grupo "carboxi funcionalmente modificado" se utiliza opcionalmente para mejorar las propiedades tales como solubilidad, estabilidad, susceptibilidad de absorción, y toxicidad del compuesto objetivo particularmente activo que lleva el grupo amino y/o carboxi libre.

20

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" adecuada del compuesto objetivo (I') puede ser una sal no tóxica convencional, y puede incluir una sal con una base o ácido inorgánicos, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal de sodio, sal de potasio, etc.)

30 y una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal de calcio, sal

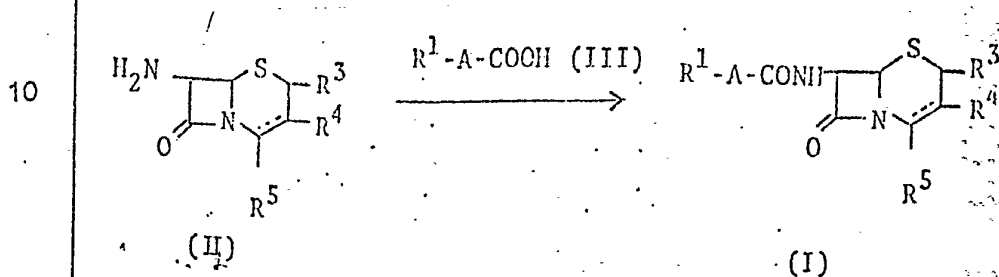
1 -de magnesio, etc.), sal de amonio, una sal de ácido inorgá  
nico (p.ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato,  
carbonato, bicarbonato, etc.), una sal con una base o áci-  
do orgánicos, por ejemplo, una sal de amina (p.ej. sal de  
5 trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal  
de procaína, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal  
de N,N'-dibenciletildiamina, sal de N-metilglucamina, sal  
de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidro  
ximetilamino)metano, sal de fenetilbencilamina, etc.), una  
10 sal de ácido orgánico carboxílico o sulfónico (p.ej. aceta  
to, maleato, lactato, tartrato, mesilato, bencenosulfonato,  
tosilato, etc.), una sal de aminoácido básica o ácida (p.  
ej. sal de arginina, sal de ácido aspártico, sal de ácido  
glutámico, sal de lisina, sal de serina, etc.) y análogas.

15 Es bien sabido en el campo farmacéutico que el  
medicamento activo, cuando tiene cualquier propiedad fisio  
lógica o farmacéutica indeseada tal como solubilidad, esta-  
bilidad, susceptibilidad de absorción, etc., se convierte  
en un derivado modificado del mismo para mejorar tales pro  
20 piedades indeseadas, y posteriormente dicho derivado, des-  
pués de ser administrado a un paciente, exhibe la eficacia  
activa por convertirse en el cuerpo en el medicamento ori-  
ginal. En este sentido, el término "bioprecursor farmacéu-  
ticamente aceptable" utilizado a lo largo de esta memoria  
25 descriptiva y de las reivindicaciones de la misma, debe en-  
tenderse que significa fundamentalmente la totalidad de  
los derivados modificados, que tienen fórmulas estructura-  
les diferentes de las de los compuestos activos de esta in-  
vención, pero que se convierten en el cuerpo en los com-  
30 puestos activos de esta invención una vez administrados, y

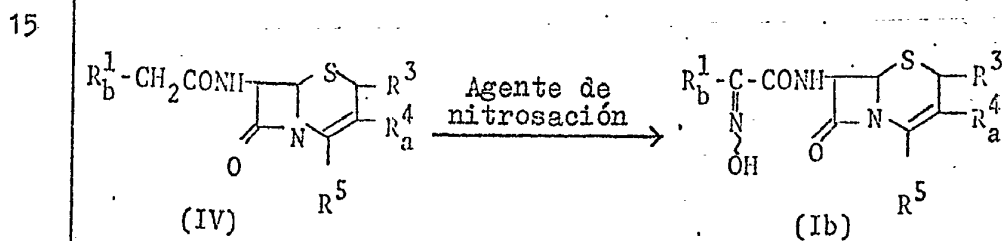
1 —significa también los derivados que algunas veces se producen fisiológicamente a partir de los compuestos de esta invención en el cuerpo y exhiben eficacia antimicrobiana.

5 Los compuestos (I) de esta invención se pueden preparar por procedimientos como los que se muestran en el esquema siguiente.

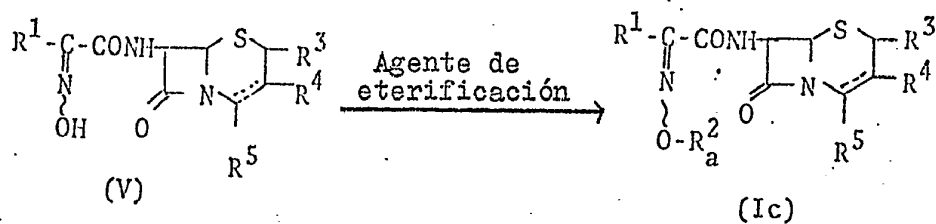
Procedimiento A: Acilación en N



Procedimiento B: Nitrosación en C

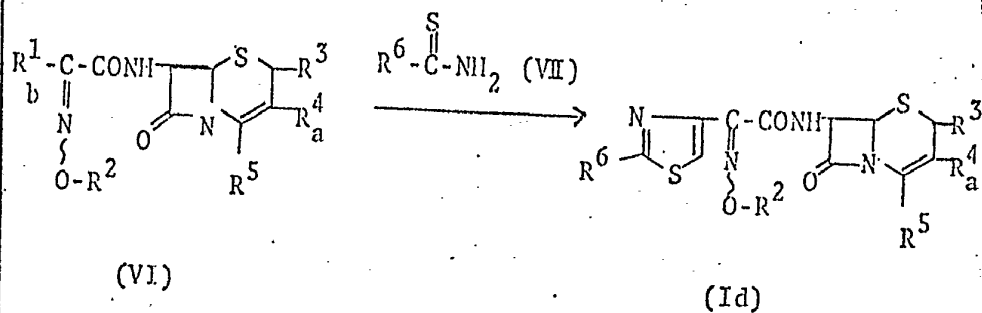


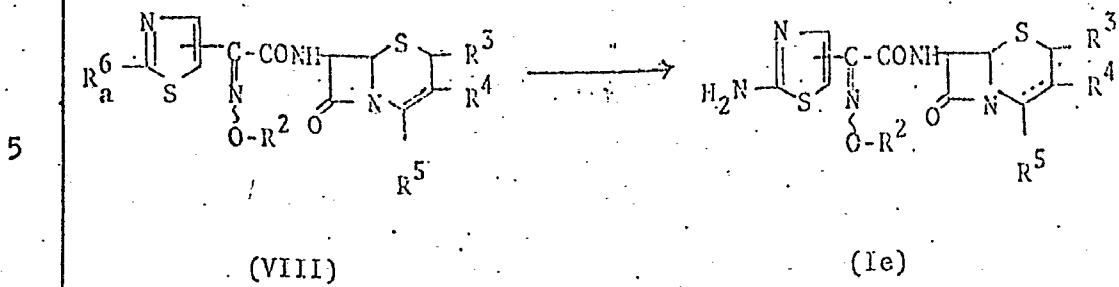
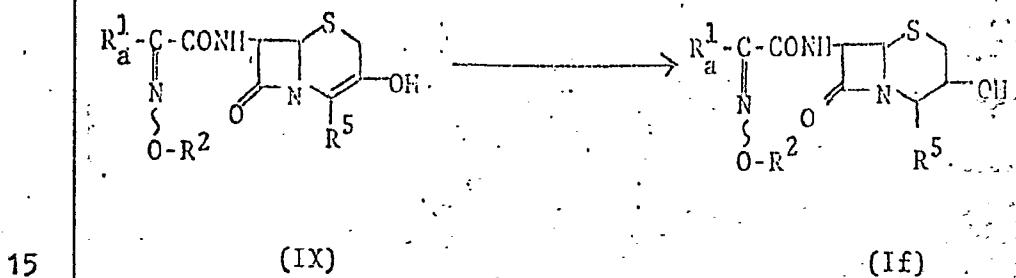
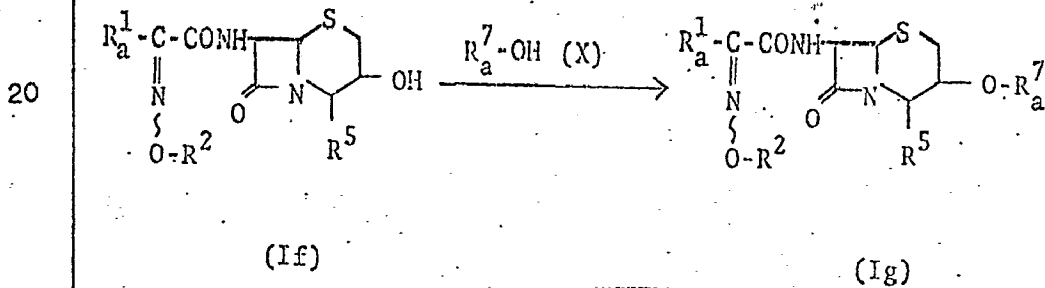
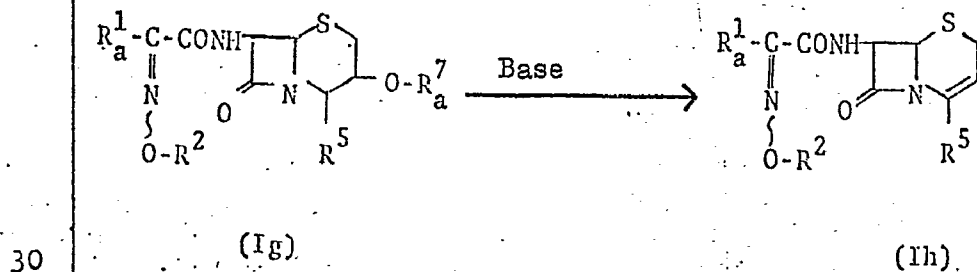
20 Procedimiento C: Eterificación

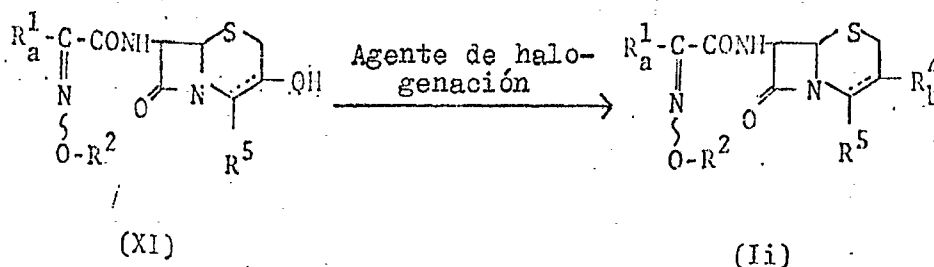
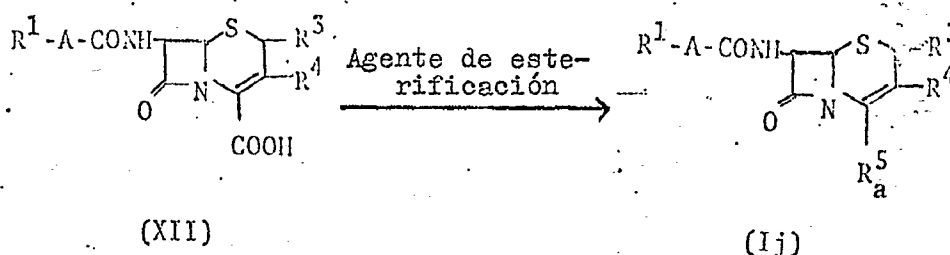
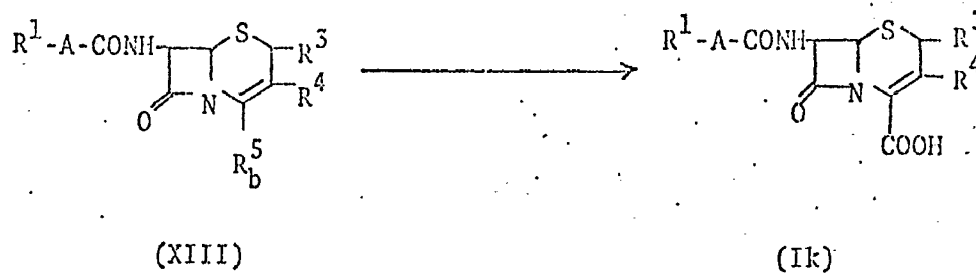


25

Procedimiento D: Formación del anillo del tiazol



1 Procedimiento E: Eliminación del grupo protector de amino10 Procedimiento F: Formación reductora de 3-hidroxicefam20 Procedimiento G: Acilación en O25 Procedimiento H: Formación de 3-cefam

1 Procedimiento I: Halogenación10 Procedimiento J: Esterificación20 Procedimiento K: Formación de carboxi

25 donde  $R_a^2$  es un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado;  $R_b^4$  es halógeno;  $R_a^5$  es carboxi esterificado,  $R_b^5$  es carboxi modificado funcionalmente;  $R_a^6$  es amino protegido;  $R_a^7$  es acilo, y  $R^1$ ,  $R_a^1$ ,  $R_b^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R_a^4$ ,  $R^5$  y A son cada uno de ellos como se ha descrito arriba.

30

Los procedimientos anteriores se explicarán en

1 -detalle en lo que sigue.

Procedimiento A: Acilación en N

5 Se pueden preparar un compuesto (I) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (II) de 7-amino-3-cefam (o cefam), su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo con un ácido carboxílico (III), su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo de acuerdo con una manera convencional de la reacción denominada de amidación, bien conocida en la química de las  $\beta$ -lactamas.

10 El compuesto de partida (III) incluye tanto compuestos conocidos como compuestos nuevos, y el nuevo compuesto (III) se puede preparar de acuerdo con los métodos que se explican más adelante en esta memoria descriptiva.

15 Un derivado reactivo adecuado en el grupo amino del compuesto (II) puede incluir un derivado reactivo convencional como los utilizados en una gran diversidad de reacciones de amidación, por ejemplo, isocianato, isotiocianato, un derivado formado por la reacción de un compuesto (II) con un compuesto de sililo (p.ej. trimetilsililacetamida, bis(trimetilsilil)acetamida, etc.), con un compuesto aldehídico (p.ej. acetaldehído, isopentaldehído, benzaldehído, salicilaldehído, fenilacetaldehído, p-nitrobenzaldehído, m-clorobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, hidroxinaftoaldehído, furfural, tiofenocarboaldehído, etc.), o el correspondiente hidrato, acetal, hemiacetal o enolato del mismo), con un compuesto cetónico (p.ej. acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, acetilacetona, acetoacetato de etilo, etc.), o el correspondiente cetal, hemicetal o enolato del mismo), con un compuesto de fósforo (p.ej. oxiclорuro de fósforo, cloruro de fósforo, etc.), o con un

1 compuesto de azufre (p.ej. cloruro de tionilo, etc.), y análogos.

Como ejemplos de una sal adecuada del compuesto (II) pueden citarse las sales que se han indicado para el  
5 compuesto (I).

Un derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi del compuesto (III) puede incluir, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y análogos, y preferiblemente un haluro de  
10 ácido tal como un cloruro de ácido o un 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, un ácido carboxílico alifático (p.ej. ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, etc.), un ácido carboxílico aromático (p.ej. ácido benzoi-  
20 co, etc.); un anhídrido de ácido simétrico; una amida de ácido activada con imidazol, imidazol sustituido en la 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-  
25 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 un com-

1 puesto hidroxilado en N tal como N,N-dimetilhidroxilamina,  
1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-  
ftalimida, 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-6-clorobenzo-  
triazol, etc.), y análogos.

5 Los derivados reactivos adecuados de los compues-  
tos (II) y (III) se pueden seleccionar opcionalmente a par-  
tir de lo anterior de acuerdo con la clase de compuestos  
(II) y (III) que se utilicen en la práctica, y con las con-  
diciones de reacción.

10 Una sal adecuada del compuesto (III) puede in-  
cluir una sal con una base inorgánica tal como una sal de  
metal alcalino (p.ej. sal de sodio, sal de potasio, etc.)  
y una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal de calcio, sal  
de magnesio, etc.), una sal con una base orgánica tal como  
15 una amina terciaria (p.ej. sal de trimetilamina, sal de  
triethylamina, sal de N,N-dimetilanilina, sal de piridina,  
etc.), una sal con un ácido inorgánico (p.ej. clorhidrato,  
bromhidrato, etc.), y análogos.

20 La reacción se lleva a cabo usualmente en un di-  
solvente convencional tal como agua, acetona, dioxano, ace-  
tonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloru-  
ro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-di-  
metilformamida, piridina o cualquier otro disolvente que  
no influya desfavorablemente en la reacción, o una mezcla  
25 opcional de los mismos.

30 Cuando el agente de acilación (III) se utiliza en  
una forma de ácido libre o sal en esta reacción, la reacción  
se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente  
de condensación tal como un compuesto de carbodiimida (p.  
ej. N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfoli-

1 noetilcarbodiimida, n-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohe-  
 xil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopro-  
 pilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodi-  
 5 mida, etc.), un compuesto de bisimidazol (p.ej. N,N'-car-  
 bonilbis(2-metilimidazol), etc.), un compuesto de tipo imi-  
 na (p.ej. pentametilencetona-N-ciclohexilimina, difenilce-  
 tona-N-ciclohexilimina, etc.), un compuesto de éter olefi-  
 nico o acetilénico (p.ej. etoxiacetileno, éter  $\beta$ -clorovi-  
 niletílico, etc.), 1-(4-clorobencenosulfoniloxi)-6-cloro-  
 10 -1H-benzotriazol, sal de N-etilbenzisoxazolio, N-etil-5-  
 -fenilisoxazolio-3'-sulfonato, un compuesto de fósforo (p.  
 ej. ácido polifosfórico, fosfito de trialcohilo, polifosfa-  
 to de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fós-  
 foro, tricloruro de fósforo, clorofosfito de dietilo, clo-  
 15 rofosfito de ortofenileno, etc.), cloruro de tionilo, clo-  
 ruro de oxalilo, reactivo de Vilsmeier preparado por la  
 reacción de dimetilformamida con cloruro de tionilo, oxi-  
 cloruro de fósforo, fosgeno o análogos.

20 Con respecto a la geometría del compuesto (I) en  
 el que A es un grupo de la fórmula  $\overset{1}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$   $\left[ \text{al que se}$   
 hace referencia de aquí en adelante como "compuesto de  
 oximino" (I)  $\right]$  producido por este procedimiento, debe in-  
 dicarse que parece existir estereoselectividad entre los  
 isómeros sin y anti, como se explica en lo que sigue.

25 En el caso de que la reacción se conduzca hacien-  
 do reaccionar un compuesto (II) o su derivado reactivo en  
 el grupo amino o una sal del mismo con un compuesto (III)  
 en el que A es un grupo de la fórmula:  $\overset{1}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$   $\left[ \text{al}$   
 que se hace referencia de aquí en adelante como "agente de  
 30 acilación de oximino" (III)  $\right]$  en presencia de un agente

1 -de condensación, por ejemplo pentacloruro de fósforo, clo-  
ruro de tionilo, etc., tiende a producirse un isómero anti  
del compuesto de oximino (I) como el producto dominante y  
el correspondiente isómero sin del mismo apenas puede ais-  
5 larse a partir del producto de reacción aun cuando se uti-  
lice un isómero sin del agente de acilación de oximino  
(III). Puede comprenderse que la tendencia de una tal iso-  
merización en la reacción conducida por el método que se  
ha explicado arriba es debida al hecho de que el isómero  
10 sin, menos estable, tiende a isomerizarse parcial o total-  
mente en el correspondiente isómero anti, más estable, en  
el curso de tal reacción, por ejemplo, en la etapa denomi-  
nada de activación del agente de acilación de oximino (III)  
de tal manera que puede aislarse el isómero más estable,  
15 es decir, el isómero anti del compuesto de oximino (I) como  
producto de la reacción.

De acuerdo con ello, con objeto de obtener un  
isómero sin del compuesto de oximino (I) selectivamente y  
con rendimiento elevado, es preferible utilizar un isómero  
20 sin del agente de acilación de oximino (III), y conducir  
la reacción en condiciones de reacción seleccionadas. Es  
decir, que puede obtenerse un isómero sin del compuesto de  
oximino (I) selectivamente y con alto rendimiento condu-  
ciendo la reacción de un compuesto (II) con un isómero sin  
25 del agente de acilación de oximino (III), por ejemplo, en  
presencia de un reactivo de Vilsmeier como se ha menciona-  
do arriba y en condiciones aproximadamente neutras.

El compuesto objetivo (I) y las sales del mismo  
son útiles como agentes antimicrobianos, y una parte de  
30 ellos pueden utilizarse también como material de partida

1 en los procedimientos siguientes.

Procedimiento B: Nitrosación en C

Pueden prepararse un compuesto objetivo (Ib) y su  
sal haciendo reaccionar un compuesto (IV) o su sal con un  
5 agente de nitrosación.

El compuesto de partida (IV) corresponde al com-  
puesto de 3-cefem (I) en el que  $R^1$  es haloacetilo,  $R^4$  es  
hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la  
fórmula:  $-O-R^7$  en la que  $R^7$  es alcoholo inferior y A es me-  
10 tileno, y se puede preparar por el Procedimiento A anterior,  
preferiblemente por reacción de un compuesto (II) con dice-  
tena y halógeno (p.ej. cloro, bromo, etc.). El compuesto de  
partida (IV) así preparado puede utilizarse en este proce-  
dimiento sin ningún aislamiento y/o purificación.

15 Un agente de nitrosación adecuado puede incluir  
ácido nitroso y sus derivados convencionales tales como ha-  
luro de nitrosilo (p.ej. cloruro de nitrosilo, bromuro de  
nitrosilo, etc.), nitrito de metal alcalino (p.ej. nitrito  
de sodio, nitrito de potasio, etc.), nitrito de alcoholo  
20 (p.ej. nitrito de butilo, nitrito de pentilo, etc.), y  
análogos.

En el caso de que se utilice una sal de ácido ni-  
troso como agente de nitrosación, la reacción se lleva a  
cabo preferiblemente en presencia de un ácido tal como un  
25 ácido inorgánico u orgánico (p.ej. ácido clorhídrico, áci-  
do sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, etc.). Y asi-  
mismo, en el caso de que se utilice un éster de ácido ni-  
troso, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en pre-  
sencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal  
30 alcalino o análogos.

1                   Esta reacción se realiza usualmente en un disolvente tal como agua, ácido acético, benceno, metanol, etanol, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción. La temperatura de  
5                   reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente dentro del intervalo que va desde el enfriamiento hasta la temperatura ambiente.

                  El compuesto (Ib) así preparado y la sal del mismo pueden utilizarse como material de partida en los Procedimientos C y D siguientes.

10                   Procedimiento C: Eterificación

                  Se pueden preparar un compuesto objetivo (Ic) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (V) o su sal con un agente de eterificación.

15                   El compuesto de partida (V) corresponde al compuesto (I) en el que A es un grupo hidroximinometileno, y puede prepararse por los Procedimientos A y B anteriores y también por el Procedimiento D siguiente.

                  Ejemplos adecuados del agente de eterificación  
20                   pueden incluir un agente de alcoholación convencional tal como sulfato de dialcoholo (p.ej. sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc.), diazoalcano (p.ej. diazometano, diazoetano, etc.), haluro de alcoholo (p.ej. yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, etc.), sulfonato de alcoholo (p.ej. tosilato de metilo, etc.), el correspondiente  
25                   agente de alquenilación, alquinilación o cicloalcoholación, en el que el resto de hidrocarburo alifático puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado, por ejemplo, haluro de alquenilo (p.ej. yoduro de alilo, etc.), haluro de alquinilo (p.ej. bromuro de propargilo,  
30                   etc.),

1 etc.), haluro de cicloalcoholo (p.ej. bromuro de ciclohe-  
xilo, etc.), haluro de alcoxi inferior-carbonilalcoholo  
(p.ej. yoduro de etoxicarbonilmetilo, etc.), y análogos.

5 En el caso de que se utilice diazoalcano como  
agente de eterificación, la reacción se conduce usualmente  
en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano o cual-  
quier otro disolvente que no influya desfavorablemente en  
la reacción a una temperatura comprendida dentro de un in-  
tervalo que va desde el enfriamiento hasta la temperatura  
10 ambiente.

En el caso de que se utilice el otro agente de  
eterificación, la reacción se conduce usualmente en un di-  
solvente tal como agua, acetona, etanol, éter dietílico,  
dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influ-  
ya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo  
15 de temperatura que va desde el enfriamiento hasta el calen-  
tamiento, preferiblemente en presencia de una base tal co-  
mo una base inorgánica u orgánica, como ejemplos de las  
cuales se hace referencia a las utilizadas para la hidrólisi  
20 sis básica en el Procedimiento E que se ilustra más adelan-  
te.

Algunos de los compuestos objetivo (Ic) y de las  
sales de los mismos son útiles como agentes antimicrobia-  
nos, y algunos de ellos, especialmente el compuesto en el  
25 que R<sup>1</sup> es haloacetilo, pueden utilizarse como material de  
partida en el Procedimiento D siguiente.

Este procedimiento es un procedimiento alternati-  
vo para preparar el compuesto (Ic) en el que R<sup>1</sup> es el gru-  
po haloacetilo, y adicionalmente este procedimiento es par-  
30 ticularmente preferible y ventajoso para preparar el com-

1 -puesto (Ic) en el que  $R^1$  es haloacetilo y  $R_a^2$  es alcoholo inferior, alqueno inferior o alquinilo inferior sustituidos o insustituídos, más preferiblemente alcoholo inferior.

Procedimiento D: Formación del anillo de tiazol

5 Pueden prepararse un compuesto (Id) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (VI) o su sal con un compuesto de tiourea (VII).

10 El compuesto de partida (VI) corresponde al compuesto de 3-cefam (I) en el que  $R^1$  es haloacetilo,  $R^4$  es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la fórmula:  $-O-R^7$  en la que  $R^7$  es alcoholo inferior y A es un grupo de la fórmula:  $-\overset{1}{C}=N \sim O-R^2$  en la que  $R^2$  es como se ha definido arriba, y puede prepararse por el o los Procedimientos anteriores A, B y/o C.

15 La reacción se conduce usualmente en un disolvente tal como agua, alcohol (p.ej. metanol, etanol, etc.); benceno, dimetilformamida, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo de temperaturas comprendido entre la temperatura ambiente y el calentamiento.

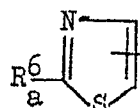
20 Este procedimiento es un procedimiento alternativo y sumamente ventajoso para proporcionar el compuesto activo (Id), especialmente (a) el compuesto (Id) en el que  $R^2$  es hidrógeno y  $R^6$  es amino a partir del compuesto (IV) por la vía del Procedimiento B, y (b) el compuesto (Id) en el que  $R^2$  es alcoholo inferior y  $R^6$  es amino a partir del compuesto (IV) por la vía de los Procedimientos B y C.

Procedimiento E: Eliminación del grupo protector de amino

30 Pueden prepararse un compuesto (Ie) y su sal so-

1 metiendo un compuesto (VIII) o su sal a reacción de elimi-  
nación del grupo protector en el grupo amino protegido para  
 $R_a^6$ .

5 El compuesto de partida (VIII) corresponde al  
compuesto (I) en el que  $R^1$  es tiazolilo de la fórmula:



10 en la que  $R_a^6$  es amino protegido y A es un grupo  
de la fórmula  $-O=N \sim O-R^2$  en la que  $R^2$  es como se define  
arriba, y puede prepararse, por ejemplo, por el procedi-  
miento A anterior.

La reacción de eliminación puede conducirse de  
acuerdo con un método convencional tal como hidrólisis, re-  
ducción o análogos. Estos métodos pueden seleccionarse de  
acuerdo con la clase del grupo protector a eliminar.

15 La hidrólisis puede incluir un método en que se  
utiliza un ácido (hidrólisis ácida), una base (hidrólisis  
básica) o hidrazina, y análogos.

20 Entre estos métodos, la hidrólisis en que se uti-  
liza un ácido es uno de los métodos comunes y preferibles  
para eliminar el grupo protector tal como un grupo acilo,  
por ejemplo, alcanóilo inferior sustituido o insustituido,  
alcoxicarbonilo inferior sustituido o insustituido, aralco-  
xi inferior-carbonilo sustituido o insustituido, cicloal-  
coxycarbonilo inferior, feniltio sustituido, alcoholideno  
25 sustituido, aralcoholideno sustituido, cicloalcoholideno  
sustituido o análogos, como ejemplos particulares de los  
cuales pueden citarse los indicados como ilustración para  
el grupo protector en N, respectivamente.

30 Un ácido adecuado para ser utilizado en esta hi-  
drólisis ácida puede incluir un ácido inorgánico u orgáni-

1 co tal como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido  
bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídri-  
co, resina cambiadora de catión, y análogos. Un ácido pre-  
5 ferible es aquél que puede separarse fácilmente del produc-  
to de la reacción por un método convencional tal como neu-  
tralización o destilación o presión reducida, por ejemplo,  
ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o  
análogos. El ácido adecuado para la reacción puede selec-  
10 cionarse considerando las propiedades químicas del compues-  
to de partida y del producto así como la clase del grupo  
protector a eliminar. La hidrólisis ácida puede llevarse a  
cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Un disolven-  
te adecuado puede ser un disolvente orgánico convencional,  
15 agua o una mezcla de ellos, que no influya desfavorable-  
mente en esta reacción. Particularmente, cuando la hidró-  
lisis se conduce con ácido trifluoroacético, la reacción  
se puede acelerar por adición de anisol.

La hidrólisis en que se utiliza una base puede  
aplicarse para eliminar el grupo protector tal como un gru-  
20 po acilo, preferiblemente, por ejemplo, haloalcanoilo (p.  
ej. trifluoroacetilo, etc.) y análogos. Una base adecuada  
puede incluir, 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-  
25 térreo (p.ej. hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio,  
etc.), carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato de so-  
dio, carbonato de potasio, etc.), carbonato de metal alca-  
linotérreo (p.ej. carbonato de magnesio, carbonato de cal-  
cio, etc.), bicarbonato de metal alcalino (p.ej. bicarbona-  
30 to de sodio, bicarbonato de potasio, etc.), fosfato de me-

1 - tal alcalinotérreo (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 tal como acetato de  
5 metal alcalino (p.ej. acetato de sodio, acetato de pota-  
sio, etc.), trialcoholamina (p.ej. trimetilamina, trieti-  
lamina, etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfo-  
lina, 1,5-diazabicyclo(4,3,0)-5-noneno, 1,4-diazabicyclo-  
(2,2,2)octano, 1,5-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno, resina  
10 cambiadora de anión, o análogos. La hidrólisis en que se  
utiliza una base se lleva a cabo a menudo en agua o en un  
disolvente orgánico convencional, o una mezcla de los mis-  
mos.

15 La hidrólisis en que se utiliza hidrazina puede  
aplicarse para eliminación del grupo protector tal como  
acilo dibásico, por ejemplo, succinilo, ftaloilo o análogos.

20 La reducción puede emplearse para eliminar un  
grupo protector tal como acilo, por ejemplo, haloalcoxi  
inferior-carbonilo (p.ej. tricloroetoxicarbonilo, etc.),  
aralcoxi inferior-carbonilo sustituido o insustituido (p.  
ej. benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, etc.),  
2-piridilmetoxicarbonilo, etc., alcoholilo (p.ej. bencilo,  
benzhidrilo, tritilo, etc.) y análogos. Una reducción ade-  
cuada puede incluir, por ejemplo, reducción con utiliza-  
25 ción de un borohidruro de metal alcalino (p.ej. borohidru-  
ro de sodio, etc.), hidrogenólisis catalítica convencional,  
y análogas.

30 Y adicionalmente, el grupo protector tal como  
haloalcoxi inferior-carbonilo ó 8-quinoliloxicarbonilo pue-  
de eliminarse por tratamiento con un metal pesado tal como

1 - cobre, zinc o análogos.

La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse opcionalmente considerando las propiedades químicas del compuesto de partida y el producto de reacción así como la clase del grupo protector en N y el método a aplicar, y la reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones moderadas tales como con enfriamiento, a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

El procedimiento incluye dentro de su alcance aquellos casos en que el carboxi funcionalmente modificado para R<sup>5</sup> se transforma simultáneamente en el grupo carboxi libre en el curso de la reacción anterior o en el post-tratamiento.

En cuanto a este procedimiento, debe entenderse que el propósito de dicho procedimiento estriba en proporcionar el compuesto generalmente más activo (I') en el que R<sub>a</sub><sup>1</sup> es aminotiazolilo por eliminación del grupo protector en el grupo amino protegido del compuesto (VIII) preparado por los otros procedimientos que se han mencionado arriba o que se mencionan más adelante.

Procedimiento F: Formación reductora de 3-hidroxicefam

Pueden prepararse un compuesto (If) y su sal por reducción de un compuesto (IX) o su sal.

25 El compuesto de partida (IX) corresponde al compuesto de 3-cefam (I) en el que R<sup>1</sup> es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:



en la que R<sup>6</sup> es como se define arriba, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula: -O-R<sup>7</sup> en la que R<sup>7</sup> es hidrógeno y A es un grupo de la fór-

30

1 mula:  $-\overset{\overset{!}{\text{C}}}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$  en la que  $\text{R}^2$  es como se ha definido anteriormente y puede ser preparado, por ejemplo, por el Procedimiento A anterior.

5 El método de reducción aplicado a este procedimiento puede incluir un método convencional que es aplicable para la reducción de un grupo carbonilo cetónico incluyendo su forma enólica tautómera en un grupo hidroximetileno, y el método preferible puede ser la reducción con utilización de un borohidruro de metal alcalino (p.ej. borohidruro de sodio, etc.) o una combinación de un ácido (p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, etc.) y un metal (p.ej. zinc, hierro, cobre, etc.), reducción catalítica utilizando un catalizador convencional (p.ej. paladio sobre carbono, esponja de paladio, níquel Raney, platino, negro de platino, etc.), o análogos.

15 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p.ej. metanol, etanol, etc.), dimetilformamida, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo de temperatura que va desde enfriamiento hasta una temperatura algo elevada.

20 Aunque el compuesto (If) y la sal del mismo así preparados tienen actividades antimicrobianas, son también útiles principalmente como compuestos intermedios, especialmente como material de partida en el Procedimiento G siguiente y en el Procedimiento H posteriormente para la preparación del compuesto de 3-cefem (Ih), más activo.

#### Procedimiento G: Acilación en O

25 Pueden prepararse un compuesto (Ig) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (If) o su sal con un compues

1 to (X), su sal o su derivado reactivo.

En cuanto al compuesto (X), como referencia de ejemplos adecuados del resto acilo para  $R_a^7$  pueden citarse los que se han indicado arriba para el grupo acilo correspondiente a  $R^7$  del compuesto (I).

El derivado reactivo del compuesto (X) puede ser un haluro de acilo, anhídrido, azida, éster activado, amida activada y análogos, como referencia de los cuales se pueden indicar los ilustrados arriba para el compuesto (III) en el Procedimiento A, preferiblemente un haluro de acilo tal como haluro de alcanóilo inferior (p.ej. cloruro de acetilo, etc.), haluro de aróilo (p.ej. cloruro de benzoílo, etc.), haluro de alcanosulfonilo inferior (p.ej. cloruro de mesilo, bromuro de mesilo, cloruro de etanosulfonilo, etc.), haluro de arenosulfonilo (p.ej. cloruro de tosilo, etc.), una acil-azida tal como alcano inferior-sulfonil-azida (p.ej. mesil-azida, etc.), arenosulfonil-azida (p.ej. tosil-azida, etc.) o análogos, y más preferiblemente haluro de alcanosulfonilo inferior o haluro de arenosulfonilo.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o cualquier otro disolvente que no incluya desfavorablemente en la reacción, bajo enfriamiento o a una temperatura ambiente o algo elevada.

En el caso de que el haluro de acilo se utilice como agente de acilación, la reacción se conduce generalmente en presencia de una base como se ilustra en el Procedimiento E anterior.

Este procedimiento es la primera etapa de acti-

1 vación para preparar un compuesto de 3-cefem (Ih) más activo a partir del compuesto de 3-hidroxicefam (If) por la vía del compuesto de 3-aciloxicefam (Ig), el cual se trata sucesivamente con una base en el Procedimiento H siguiente.

5 Procedimiento H: Formación de 3-cefem

Este procedimiento es la etapa final para transformar el compuesto de 3-hidroxicefam (IX) en el compuesto de 3-cefem (Ih) más activo, o su sal. Esto es, puede prepararse un compuesto (Ih) o su sal por tratamiento de un  
10 compuesto (Ig) como se ha preparado en el Procedimiento G anterior, o su sal, con una base.

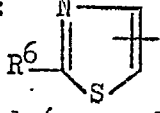
La base preferible incluye una base inorgánica tal como hidróxido metálico (p.ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), carbonato metálico (p.ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, etc.), bicarbonato metálico (p.ej. bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc.), una base orgánica tal como una amina terciaria (p.ej. trimetilamina, trietilamina, piridina, etc.), alcóxido de metal alcalino (p.ej. metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc.) y análogos.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como un alcohol, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción, con  
25 enfriamiento o a una temperatura ambiente o algo elevada.

Procedimiento I: Halogenación

Puede prepararse un compuesto (Ii) o su sal por halogenación de un compuesto (XI) o su sal.

El compuesto de partida (XI) corresponde al compuesto (I) en el que R<sup>1</sup> es tiadiazolilo o tiazolilo de la

1 fórmula:  en la que R<sup>6</sup> es como se define arriba,  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula: -O-R<sup>7</sup> en la  
 que R<sup>7</sup> es hidrógeno y A es un grupo de la fórmula: -C=N~O-R<sup>2</sup>  
 5 en la que R<sup>2</sup> es como se define arriba, y puede prepararse  
 por los procedimientos que se han explicado arriba.

Un agente de halogenación adecuado puede incluir  
 un compuesto halogenado convencional tal como un haluro de  
 fósforo (p.ej. tricloruro de fósforo, pentacloruro de fós-  
 10 foro, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, clo-  
 ruro de fosforilo, etc.), cloruro de tionilo y análogos.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un di-  
 solvente convencional tal como cloroformo, cloruro de meti-  
 leno, dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no  
 15 influya desfavorablemente en la reacción y preferiblemente  
 bajo enfriamiento o a la temperatura ambiente o una tempe-  
 ratura algo elevada.

#### Procedimiento J: Esterificación

Este procedimiento consiste en proporcionar un  
 20 compuesto éster (Ij) y su sal para mejorar las propiedades  
 químicas, fisiológicas y/o farmacéuticas del correspondien-  
 te compuesto de carboxilo libre (XII), que corresponde al  
 compuesto de 3-cefem (I) en el que R<sup>5</sup> es carboxi, o su sal.

La esterificación se conduce haciendo reaccionar  
 25 un compuesto de carboxi libre (XII), su derivado reactivo  
 en el grupo carboxi o una sal del mismo con un agente de  
 esterificación.

El derivado reactivo preferido en el grupo carbo-  
 xi del compuesto (XII) debe referirse a los del compuesto  
 30 (III) como se ilustra en el Procedimiento A.

1 El agente de esterificación puede incluir un compuesto hidroxilado y su equivalente reactivo.

Ejemplos adecuados del compuesto hidroxilado pueden ser un alcohol sustituido o insustituido tal como al-

5 canol, aralcanol, arenol o análogos, ejemplos particulares de los cuales pueden ser alcohol sustituido tal como

alcanoiloxi-alcanol inferior (p.ej. acetoximetanol, propioniloximetanol, butiriloximetanol, pentanoiloximetanol, hexanoiloximetanol, acetoxietanol, propioniloxietanol, butiriloxietanol, pentanoiloxietanol, hexanoiloxietanol, acetoxipropanol, propioniloxipropanol, hexanoiloxipropanol, hexanoiloxihexanol, palmitoiloximetanol, etc.).

haloalcanol inferior (p.ej. mono-, di- ó tri-cloroetanol, etc.), cicloalcoholo inferior-alcanol inferior (p.ej. 1-ciclopropiletanol, etc.), aril sustituido-alcanol inferior

15 (p.ej. alcohol 4-nitrobencílico, alcohol 4-clorobencílico, alcohol 4-metoxibencílico, alcohol 3,5-di-terc.butil-4-hidroxibencílico, bis(metoxifenil)metanol, etc.), arenol sustituido (p.ej. 4-metoxifenol, etc.), el alcohol insustituido correspondiente, o análogos.

20

El equivalente reactivo adecuado del compuesto hidroxilado puede incluir un derivado convencional tal como haluro, alcanosulfonato, arenosulfonato o sal del compuesto hidroxilado, diazoalcano, diazoaralcano, y análogos.

25 Un haluro preferible del compuesto hidroxilado puede ser cloruro, bromuro o yoduro.

Un alcano- ó areno-sulfonato preferible del compuesto hidroxilado puede ser metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, o análogos.

30 Una sal preferible del compuesto hidroxilado pue-

1 de ser una sal de metal alcalino tal como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio o análogas.

Un diazoalcano y un diazoaralcano preferibles pueden ser diazometano, diazoetano, diazopropano, difenildiazometano, o análogos.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción, y dentro de un intervalo de temperatura que va desde enfriamiento hasta calentamiento. El compuesto hidroxilado líquido puede utilizarse también como disolvente en esta reacción.

Esta reacción se puede conducir preferiblemente en presencia de una base inorgánica u orgánica como se ha ilustrado en el Procedimiento E anterior.

En el caso de la preparación de un ariléster sustituido o insustituido (Ij), particularmente de un éster fenílico sustituido o insustituido, esta reacción debe conducirse haciendo reaccionar a) un compuesto (XII) o su sal con fenol o su sal en presencia de un agente de condensación como se ha ilustrado en el Procedimiento A anterior, o b) un derivado reactivo del compuesto (XII), preferiblemente un anhídrido de ácido mixto del compuesto (XII) con fenol o su sal en presencia de una base.

En el caso de que se utilice como material de partida en esta reacción un compuesto (XII), en el que A es un grupo de la fórmula:  $-\overset{\text{I}}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$  en la que  $\text{R}^2$  es un resto de hidrocarburo alifático sustituido con carboxi, dicho grupo carboxi puede esterificarse también de acuerdo con el reactivo y las condiciones de reacción, y este modo

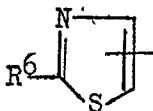
1 de la reacción se incluye dentro del alcance de este proce-  
dimiento.

Y adicionalmente, en el caso de que se produzca  
el compuesto de 2-cefem correspondiente al compuesto (Ij),  
5 dicho compuesto de 2-cefem se puede transformar en el com-  
puesto de 3-cefem (Ij) por oxidación y reducción posterior  
del compuesto oxidado en S resultante de una manera conven-  
cional. Este modo de las reacciones se incluye también den-  
tro del alcance de este procedimiento.

10 Procedimiento K: Formación del grupo carboxi

Este procedimiento tiene por objeto proporcionar  
un compuesto de carboxi libre (Ik) o su sal, especialmente  
el compuesto (Ik) en el que R<sup>1</sup> es tiadiazolilo o tiazolilo  
de la fórmula:

15



en la que R<sup>6</sup> es como se define

arriba y A es un grupo de la fórmula:  $-\overset{|}{\text{C}}=\overset{|}{\text{N}}\sim\text{O}-\text{R}^2$  en la  
que R<sup>2</sup> es como se define arriba, que generalmente exhibe  
actividades antimicrobianas superiores cuando se compara  
con el correspondiente compuesto de carboxilo funcionalmen-  
te modificado (XIII).

20

De acuerdo con ello, el significado del carboxi  
funcionalmente modificado en el compuesto (XIII) reside en  
una fabricación fundamentalmente sintética por procedimien-  
to(s) químico(s) como se ilustra anteriormente en esta me-  
25 moria.

25

Este procedimiento se lleva a cabo por transfor-  
mación del grupo carboxi funcionalmente modificado del com-  
puesto de partida (XIII) en grupo carboxi libre, y el car-  
boxi funcionalmente modificado preferido para R<sub>D</sub><sup>5</sup> en el  
30 compuesto (XIII) puede ser un grupo carboxi esterificado

30

1 como se ilustra para R<sup>5</sup> del compuesto (I).

El método a aplicar para este procedimiento incluye métodos convencionales tales como hidrólisis, reducción y análogos.

5 El método de hidrólisis incluye una hidrólisis convencional utilizando un ácido, una base, una enzima o una preparación enzimática, y análogos.

10 Como referencia de ejemplos adecuados del ácido y la base pueden citarse los ilustrados en el Procedimiento E anterior, y la hidrólisis ácida o básica puede llevarse a cabo de una manera similar a la del Procedimiento E.

15 Una enzima adecuada incluye una esterasa y una preparación de esterasa que exhibe una actividad de esterasa tal como un caldo de cultivo de microorganismos o materiales transformados a partir de microorganismos, la preparación de tejidos animales o vegetales, o análogos, y preferiblemente un caldo cultivado de microorganismos o material transformado a partir del mismo.

20 Una esterasa a utilizar en la hidrólisis enzimática puede utilizarse no sólo en un estado purificado, sino también en un estado bruto.

25 Se encuentra frecuentemente que una tal esterasa existe ampliamente, por ejemplo, en diversas clases de microorganismos, los cuales pueden aislarse fácilmente a partir de una muestra de suelo y otras fuentes por medios convencionales, y adicionalmente se pueden seleccionar fácilmente a partir de los cultivos almacenados asequibles en instituciones públicas para la recopilación de cultivos tales como ATCC (Colección de Cultivos Tipo Americana, Maryland, EE.UU.), IAM (Instituto de Microbiología Aplicada,

1 Universidad de Tokio, Japón), IFO (Instituto de Fermenta-  
ciones, Osaka, Japón), IID (Instituto para las Enfermeda-  
des Infecciosas, Universidad de Tokio, Tokio, Japón), CBS  
(Centraalbureau voor Schimmelcultures, Bearn, Holanda),  
5 FERM (Instituto de Investigación de Fermentaciones, Agen-  
cia de Ciencia y Tecnología Industrial, Chiba, Japón) y  
NRRL (Northern Utilization Research and Development Divi-  
sion, Departamento de Agricultura de los EE.UU., Illinois,  
EE.UU.), y análogos.

10 En cuanto al microorganismo que tiene una acti-  
vidad de esterasa, se puede citar como ejemplo uno que per-  
tenece al género *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*,  
*Flavobacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Micro-*  
*bacterium*, *Escherichia*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Alcali-*  
15 *genes*, *Rhizobium*, *Brevibacterium*, *Kluyvera*, *Proteus*, *Sarci-*  
*na*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Protaminobacter*, *Comamonas*,  
y análogos.

Ejemplos de los microorganismos arriba citados  
pueden ser *Bacillus subtilis* IAM-1069, IAM-1107, IAM-1214,  
20 *Bacillus sphaericus* IAM-1286, *Corynebacterium equi* IAM-1308,  
*Micrococcus varians* IAM-1314, *Flavobacterium rigeus* IAM-  
-1238, *Salmonella typhimurium* IAM-1406, *Staphylococcus epi-*  
*dermidis* IAM-1296, *Microbacterium flavum* IAM-1642, *Alcali-*  
*genes faecalis* ATCC-8750, *Arthrobacter simplex* ATCC-6946,  
25 *Azotobacter vinelandii* IAM-1078, *Escherichia coli* IAM-1101,  
*Rhizobium japonicum* IAM-0001, *Vibrio metchnikovii* IAM-1039,  
*Brevibacterium helvolum* IAM-1637, *Protaminobacter albofla-*  
*vum* IAM-1040, *Comamonas terrigena* IFO-12685, *Sarcina lutea*  
IAM-1099, *Pseudomonas schuykilliensis* IAM-1055, *Xanthomo-*  
30 *nas trifolii* ATCC-12287 o análogos.

1 En la hidrólisis enzimática, la esterasa puede  
ser utilizada preferiblemente en forma de un caldo de cul-  
tivo obtenido cultivando microorganismos que tienen una ac-  
tividad de esterasa de una manera adecuada, o de su mate-  
5 rial transformado.

El cultivo de microorganismos puede llevarse a  
cabo generalmente de un modo convencional. Como medio de  
cultivo a utilizar, se puede emplear un medio nutriente  
que contenga fuentes de carbono y nitrógeno asimilables y  
10 sales inorgánicas. Las fuentes preferidas de carbono son,  
por ejemplo, glucosa, sacarosa, lactosa, otros azúcares,  
glicerina y almidón. Las fuentes preferidas de nitrógeno  
son, por ejemplo, extracto de carne, peptona, harina de  
gluten, harina de maíz, harina de semilla de algodón, hari-  
15 na de semilla de soja, licor de maceración de maíz, extrac-  
tos de levadura, hidrolizado de caseína y aminoácidos, así  
como nitrógeno inorgánico y orgánico tal como sales de am-  
onio (p.ej. sulfato de amonio, nitrato de amonio, fosfato  
de amonio, etc.), nitrato de sodio o análogos. Si se desea,  
20 pueden utilizarse también sales minerales tales como carbo-  
nato de calcio, fosfato de sodio o de potasio, sales de  
magnesio y sales de cobre, así como diversas vitaminas.

El pH adecuado del medio de cultivo, la tempera-  
tura adecuada para el cultivo y el tiempo de cultivo ade-  
25 cuado varían con la clase de los microorganismos a utilizar.  
Un pH deseable está comprendido usualmente dentro de un in-  
tervalo de pH de 5 a 8. La temperatura se selecciona usual-  
mente desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente  
35°C. El tiempo de cultivo se selecciona usualmente desde  
30 20 horas a 120 horas.

1 El caldo de cultivo per se así obtenido y su ma-  
terial transformado pueden emplearse para la hidrólisis en  
zimática de este procedimiento. El "material transformado"  
del caldo de cultivo significa cualquier preparación que  
5 tenga actividad de esterasa, la cual se transforma por me-  
dios adecuados convencionalmente para aumentar dicha acti-  
vidad de esterasa.

La actividad de esterasa del caldo de cultivo es-  
tá presente en las células (intracelularmente) y/o fuera  
10 de las células (extracelularmente).

Quando la actividad existe principalmente en las  
células, la preparación siguiente, por ejemplo, puede uti-  
lizarse como material transformado del caldo de cultivo:

15 (1) células brutas; separadas del caldo de culti-  
vo de maneras convencionales tales como filtración y centri-  
fugación,

(2) células desecadas; obtenidas por secado de di-  
chas células brutas de maneras convencionales tales como  
liofilización y secado a vacío,

20 (3) un extracto exento de células; obtenido por  
destrucción de dichas células brutas o secas de maneras con-  
vencionales (p.ej. trituración de las células con alúmina,  
arena de mar, etc., o tratamiento de las células con ondas  
ultrasonoras), o

25 (4) una solución de enzima; obtenida por purifi-  
cación o purificación parcial de dicho extracto exento de  
células de un modo convencional.

Quando la actividad existe principalmente fuera  
de las células, se puede utilizar por ejemplo la preparación  
30 siguiente como material transformado:

- 1 (1) un medio sobrenadante o un filtrado; obteni-  
do a partir del caldo de cultivo de un modo convencional, o  
(2) una solución de enzima; obtenida por purifi-  
cación o purificación parcial de dicho medio sobrenadante  
5 o filtrado de un modo convencional.

La hidrólisis enzimática se conduce poniendo en  
contacto el compuesto (XIII) con el caldo de cultivo del  
microorganismo o su material transformado en un medio acuoso  
tal como agua o una solución tampón (p.ej. un tampón de  
10 fosfato, etc.), preferiblemente en presencia de un agente  
tensioactivo convencional. Es decir, que la reacción se  
conduce usualmente por adición del compuesto (XIII) al cal-  
do de cultivo del microorganismo o su material transforma-  
do líquido (p.ej. medio sobrenadante, filtrado, solución  
15 de enzima, etc.), o a la solución o suspensión del caldo  
de cultivo o su material transformado en un medio acuoso.  
Algunas veces, es preferible la agitación de dicha mezcla  
de reacción.

El pH de la mezcla de reacción, la concentración  
20 de los substratos, el tiempo de reacción y la temperatura  
de reacción preferidos pueden variar con las característi-  
cas del caldo de cultivo o su material transformado a uti-  
lizar, o del compuesto (XIII) a utilizar. Sin embargo, las  
condiciones de reacción se seleccionan preferiblemente den-  
25 tro de un intervalo de pH de 4 a 10, más preferiblemente a  
un pH de 6 a 8, a una temperatura de 20 a 50°C, más prefe-  
riblemente entre 25 y 35°C, y durante 1 a 100 horas. La  
concentración del compuesto de partida (XIII) a utilizar  
como substrato en la mezcla de reacción puede estar compren-  
30 dida dentro del intervalo de 0,1 a 100 mg por ml, preferi-

1 - blemente de 1 a 20 mg por ml.

El método de la reducción para este procedimiento puede llevarse a cabo de una manera similar a la del Procedimiento E anterior.

5 Este procedimiento incluye dentro de su alcance aquellos casos en que el grupo protector del amino protegido para R<sup>6</sup>, que es un sustituyente en el grupo tiazolilo para R<sup>1</sup>, se elimina y/o el grupo carboxi esterificado, que es un sustituyente opcional en el resto de hidrocarburo alifático para R<sup>2</sup> en el grupo A, se transforma en grupo carboxi libre en el curso de la reacción o del post-tratamiento.

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

15 En el caso en que el compuesto objetivo (I) tiene carboxi libre para R<sup>5</sup> y/o amino libre para R<sup>6</sup>, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable por un método convencional.

20 Tanto el compuesto objetivo (I), como el compuesto (I'), su sal farmacéuticamente aceptable y el bioprecursor de la misma, exhiben altas actividades antimicrobianas que inhiben el desarrollo de una gran diversidad de microorganismos patógenos que incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y son útiles como agentes antimicrobianos.

25 Y adicionalmente, el compuesto (I'') y su sal son nuevos y útiles como intermediarios para preparar el compuesto activo (I'), su sal farmacéuticamente aceptable el bioprecursor del mismo.

30 De acuerdo con los procedimientos antes mencionados, se pueden preparar más específicamente los compues-

1 -tos siguientes:

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetamido]-2,3-dimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)

ácido 7-[2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

10 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-  
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-tosiloxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoace-  
tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoace-  
tamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isopropoximi-  
noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

20 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimino-  
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimino-  
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isobutiloximi-  
noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiimino-  
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-hexiloximi-  
noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

30 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-ciclohexilo-

- 1 -xiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-aliloxiimino-  
acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxi-
- 5 iminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxicarbonil-  
metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-carboximetoxi-
- 10 iminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxi-  
iminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-tri-  
fluoroetoxiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin)
- 15    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2-cloroeto-  
xiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-tri-  
fluoroetoxiimino)acetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin)
- 20    ácido 7- $\square$ 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiimi-  
noacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-octiloxiimi-
- 25 noacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,3,3-trifluo-  
ro-2-propeniloxiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin)  
    ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-lauroiloxime-
- 30 toxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

1 ácido 7-[2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-n-hexiloxi-  
iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiimino-  
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiimino-  
acetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxi-  
iminoacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin)

10 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-trifluorometo-  
xiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin);

los correspondientes derivados modificados funci-  
cionalmente tales como

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-  
do]-3-cefem-4-carboxilato de hexanoilmetilo (isómero sin)

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-  
do]-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero  
sin)

20 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-  
do]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin)

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-  
do]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
(isómero sin)

25 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido]-  
3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isóme-  
ro sin)

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-propoxiiminoaceta-  
mido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
(isómero sin)

30 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isobutoxiiminoaceta

1 -mido 7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
(isómero sin);

las sales correspondientes tales como

5 do 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

7-3-cefem-4-carboxilato de calcio (isómero sin)

7-3-cefem-4-carboxilato de magnesio (isómero sin)

10 sal de arginina del ácido 7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 sal de lisina del ácido 7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

clorhidrato del ácido 7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 Con objeto de demostrar la utilidad del compuesto activo (I'), se muestran en lo que sigue los datos de ensayo de algunos compuestos (I') representativos.

1. Actividad antibacteriana in vitro:

(1) Método de ensayo:

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

La cantidad tomada con un anillo estándar para cultivos bacteriológicos de la dilución a un volumen 100 veces mayor de un cultivo dejado durante una noche de cada

1 cepa de ensayo en caldo de Tripticasa-soja se vetó sobre  
 agar de infusión de corazón (agar HI) que contenía concen-  
 traciones graduales del compuesto de ensayo y se incubó a  
 37°C durante 20 horas. La concentración inhibidora mínima  
 5 (MIC) se expresó en microgramos/ml ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

## (2) Compuestos de ensayo:

Nº.

- 1 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoaceta-  
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 10 2 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoaceta-  
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 3 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetami-  
 do]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 4 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoaceta-  
 mido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 15 5 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-propoxiiminoace-  
 tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 6 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiiminoace-  
 tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 20 7 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-aliloxiiminoaceta-  
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 8 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxiimino-  
 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 9 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxiimino-  
 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 25 10 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-hexiloxiimino-  
 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 11 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-ciclohexiloxiimi-  
 noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 30 12 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2-cloroetoxiimino)-

1 acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)  
13 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin). . .

5

10

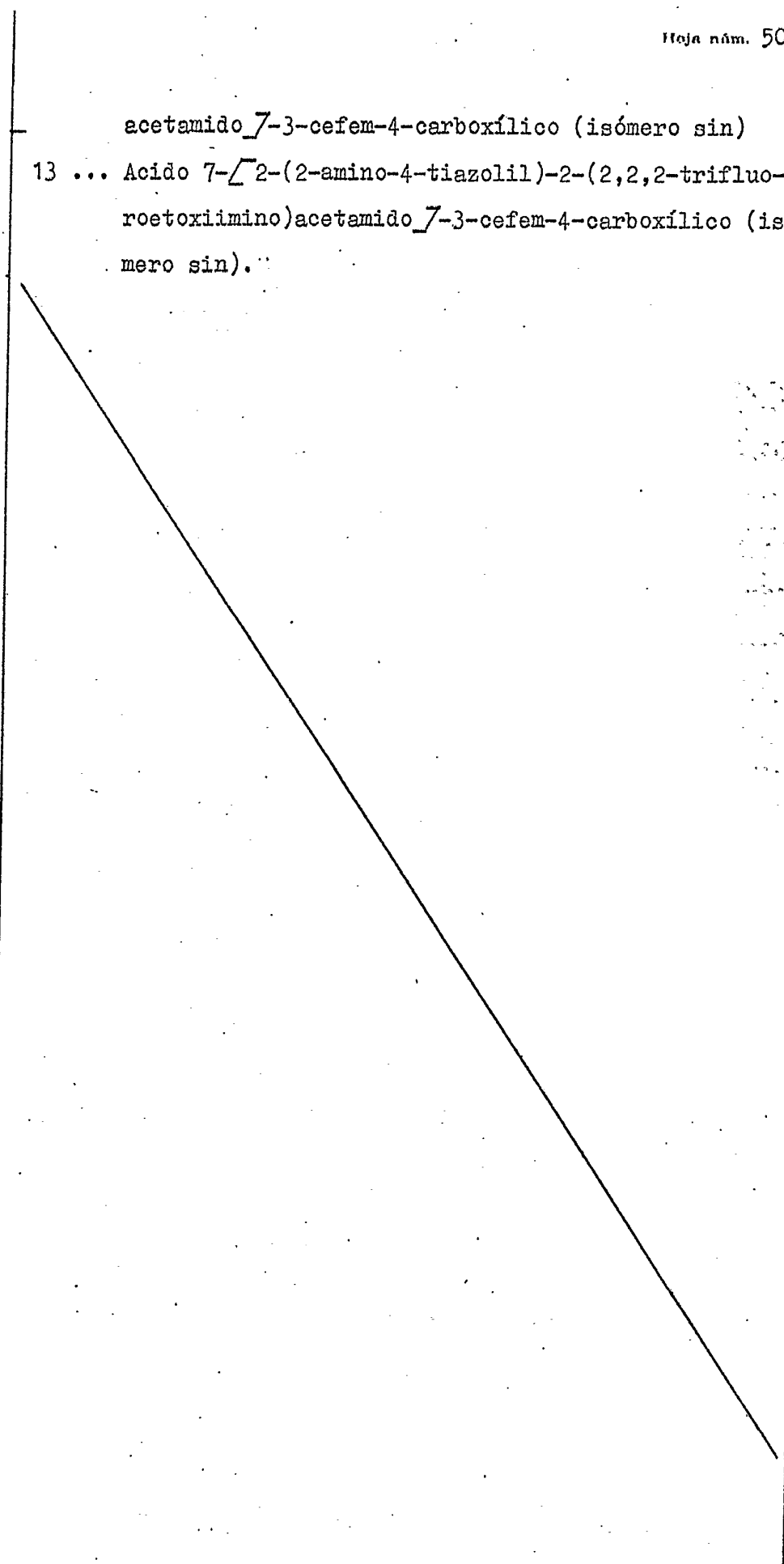
15

20

25

30

16038



16038

## (3) Resultados de ensayo:

M.I.C. ( $\mu\text{g/ml}$ )

Compuesto N.º. Cepas de ensayo	1	2	3	4	5	6	7	8
Staphylococcus aureus 209P JC-1	6,25	0,39	3,13	12,5	1,56	0,78	1,56	1,56
Escherichia coli. NIHJ JC-2	$\leq 0,025$	0,1	0,05	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1
Proteus vulgaris IAM-1025	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,05	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Klebsiella pneumoniae 20	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Proteus mirabilis 18	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,0125	0,1	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490	0,39	6,25	$\leq 1,56$	6,25	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$
Serratia marcescens 35	1,56	12,5	0,78	50	3,13	6,25	1,56	3,13

1

5

10

15

20

25

30

16038

Compuesto No.	9	10	11	12	13
Cepas de ensayo					13
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0,39	1,56	0,39	1,56	1,56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3,13	1,56	3,13	0,1	0,2
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	0,39	0,2	0,78	≤ 0,025	≤ 0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 20	0,2	0,05	0,39	0,1	0,05
<i>Proteus mirabilis</i> 18	1,56	0,78	1,56	0,2	0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	3,13	≤ 1,56	≤ 1,56	≤ 1,56	≤ 1,56
<i>Serratia marcescens</i> 35	3,13	12,5	12,5	12,5	6,25

1                    2. Efecto protector contra las infecciones experimentales en los ratones:

(1) Método de ensayo.

5                    Se utilizaron ratones ICR machos de 4 semanas de edad, cada uno de los cuales tenía un peso de 18,5-21,5 g, en grupos de 10 ratones. Se cultivaron las bacterias de ensayo durante una noche a 37°C sobre agar de Tripticasa-soja y se suspendieron después en mucina al 5% para obtener la suspensión correspondiente a cada clase de células a combatir. Se inocularon los ratones con 0,5 ml de la suspensión por vía intraperitoneal. Se administró subcutáneamente una solución que contenía cada compuesto de ensayo a los ratones en dosis diversas una hora después de la inoculación. Se calcularon los valores DE<sub>50</sub> a partir del número de ratones supervivientes para cada dosis después de cuatro días de observación.

10                    No.                    (2) Compuestos de ensayo

1                    ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

20                    Referencia: Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-cefalosporánico (isómero sin)

25

30

16038

## (3) Resultados de ensayo:

Bacterias de ensayo	Células inoculadas/ratón	DE <sub>50</sub> (s.c.) (mg/kg)		MIC (µg/ml.)		
		Compuestos de ensayo		Cantidad de Inoculante	Compuestos de ensayo	
		1	referencia		1	referencia
Escherichia coli 54	1,1 x 10 <sup>7</sup>	0,95	2,8	10 <sup>0</sup> *1	0,78	3,13
				10 <sup>-2</sup> *2	0,05	0,1
Klebsiella pneumoniae 39	8 x 10 <sup>6</sup>	<0,98	0,995	10 <sup>0</sup>	0,39	3,13
				10 <sup>-2</sup>	≤0,025	0,05
Proteus rettgeri 24	9,9 x 10 <sup>6</sup>	0,39	1,171	10 <sup>0</sup>	1,56	50
				10 <sup>-2</sup>	≤0,025	0,1
Serratia Marcescens 58	1,2 x 10 <sup>7</sup>	3,562 *3	31,427 *3	10 <sup>0</sup>	25	50
				10 <sup>-2</sup>	0,39	1,56

\* 1 : Cultivo obtenido durante la noche

\* 2 : Dilución a volumen 100 veces mayor del cultivo obtenido durante la noche

\* 3 : Tratado con dos dosis fraccionadas 1 hora y 3 horas después de la infección.

### 3. Toxicidad aguda:

#### (1) Método de ensayo:

Se utilizaron diez ratas macho y 10 ratas hembra, de 6 semanas de edad (cepa JCL-SD) por grupo. Se administró el compuesto de ensayo disuelto en agua destilada subcutánea e intravenosamente a los animales. Estos animales se observaron durante siete días después de la administración de las dosis. Se calcularon los valores DL<sub>50</sub> a partir del número de animales muertos, por el método Litchfield-

1 --Wilcoxon.

(2) Compuesto de ensayo:

Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5

(3) Resultados del ensayo:

Animal de ensayo	Sexo	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
		s.c.	i.v.
Rata	Macho	>8000	aproximada- mente 8000
	Hembra	>8000	>8000

10

#### 4. Susceptibilidad de absorción

(1) Método de ensayo:

15

Se administró el compuesto de ensayo oralmente a un grupo de 5 ratas (cepa JCL-SD, de 6 semanas de edad, machos) que se habían tenido en ayunas. Se recogieron muestras de bilis y orina a las 0~6 y 6~24 horas. Se determinaron las concentraciones del compuesto de ensayo en las muestras por bioensayo (método del disco) utilizando *Bacillus subtilis* ATCC-6633 como organismo de ensayo, y se calcularon las recuperaciones en bilis y orina.

20

(2) Compuesto de ensayo:

Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxi-  
iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25

(3) Resultado de ensayo:

La recuperación total en bilis y orina en 24 horas fué 22,8%.

30

Para administración profiláctica y/o terapéutica, el compuesto activo (I') de la presente invención se

16038

1 utiliza en forma de preparación farmacéutica convencional  
que contiene dicho compuesto, como ingrediente activo, en  
mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables tales co  
mo un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico,  
5 que es adecuado para administración oral, parenteral o ex-  
terna. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en for  
ma sólida tal como en cápsulas, tabletas, grageas, unguen-  
tos o supositorios, o en forma líquida tal como en solución,  
suspensión, o emulsión. Si es necesario, pueden incluirse  
10 en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares,  
agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsifican-  
tes, tampones y los otros aditivos usados comúnmente.

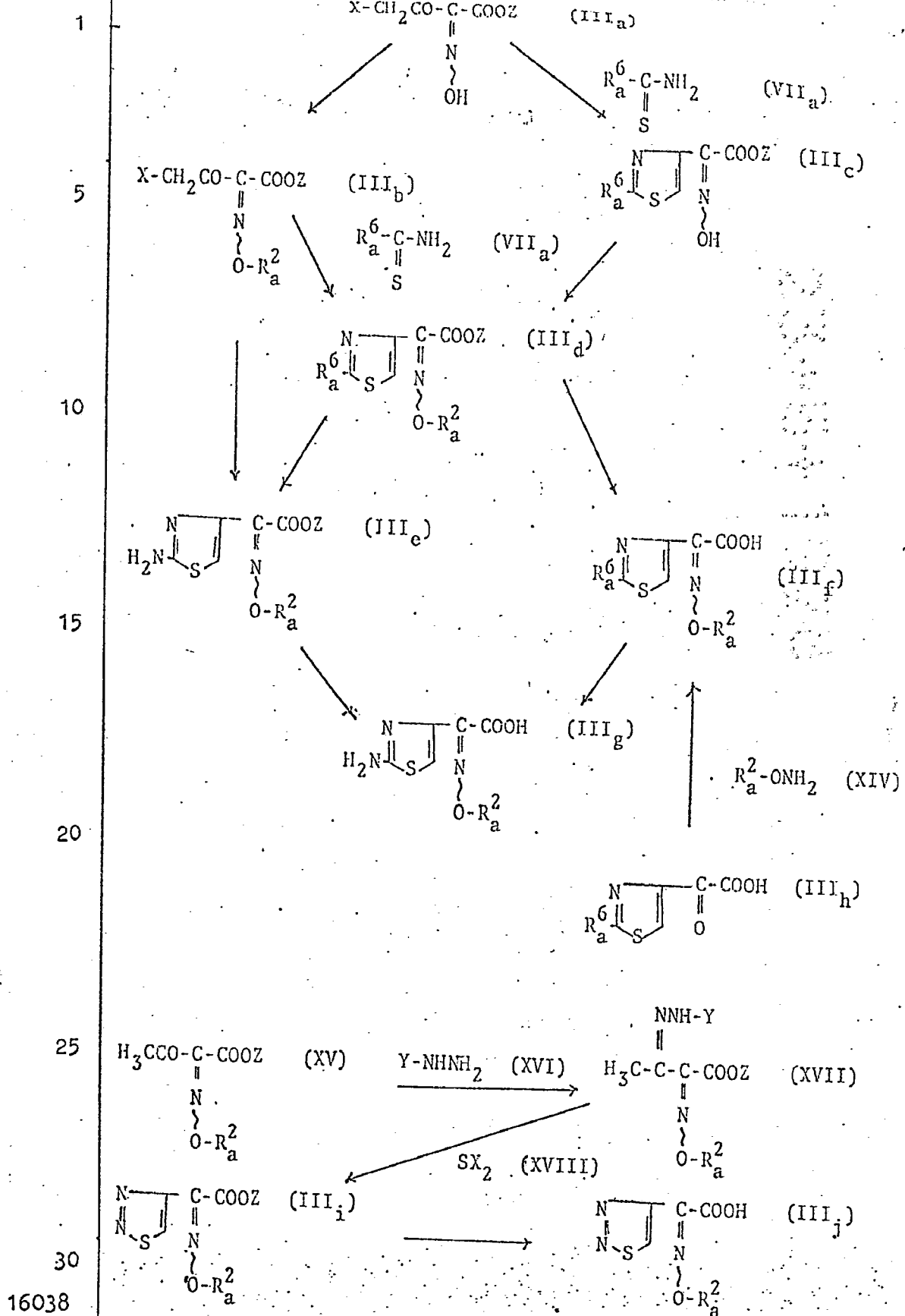
Si bien la dosis de los compuestos puede variar,  
y puede depender también de la edad y condiciones del pa-  
15 ciente, de la clase de enfermedad y del grado de infección,  
así como de la clase del compuesto activo (I') a aplicar,  
etc., una dosis simple media de aproximadamente 50 mg, 100  
mg, 250 mg y 500 mg del compuesto activo (I') es suficien-  
te para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacte-  
20 rias patógenas. En general, el compuesto activo (I') puede  
administrarse en una cantidad comprendida entre 1 mg/kg y  
100 mg/kg, preferiblemente entre 5 mg/kg y 50 mg/kg.

El compuesto de partida (III) se puede preparar  
como se ilustra a continuación.

25

30

16038



1 donde  $R_a^2$  es un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado;

$R_a^6$  es amino protegido;

5 X es halógeno;

Y es alcoxycarbonilo inferior, y

Z es alcoholo inferior.

Cada uno de los procedimientos anteriores se explican en lo que sigue.

10 Procedimiento 1: Eterificación

Puede prepararse el compuesto (III<sub>b</sub>) y (III<sub>d</sub>) haciendo reaccionar un compuesto (III<sub>a</sub>) ó (III<sub>c</sub>) con un agente de eterificación, respectivamente.

15 Esta reacción puede conducirse sustancialmente del mismo modo que el Procedimiento C antes mencionado.

Procedimiento 2: Formación del anillo de tiazol

20 El compuesto (III<sub>c</sub>) y el compuesto (III<sub>d</sub>) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto (III<sub>a</sub>) ó (III<sub>b</sub>) con un compuesto de tiourea (VII<sub>a</sub>), respectivamente, y adicionalmente se puede preparar el compuesto (III<sub>e</sub>) haciendo reaccionar un compuesto (III<sub>b</sub>) con tiourea.

Esta reacción puede conducirse sustancialmente de la misma manera que el Procedimiento D antes mencionado.

25 Procedimiento 3: Eliminación del grupo protector de amino

Pueden prepararse los compuestos (III<sub>e</sub>) y (III<sub>g</sub>) sometiendo un compuesto (III<sub>d</sub>) ó (III<sub>f</sub>) a reacción de eliminación del grupo protector en el grupo amino protegido para  $R_a^6$ , respectivamente.

30

1 Esta reacción se puede llevar a cabo sustancialmente del mismo modo que el Procedimiento E antes mencionado.

Procedimiento 4: Formación de carboxi

5 Pueden prepararse el compuesto (III<sub>f</sub>), (III<sub>g</sub>) y (III<sub>j</sub>) por transformación del grupo carboxi esterificado de un compuesto (III<sub>d</sub>), (III<sub>e</sub>) ó (III<sub>i</sub>) en grupo carboxi libre, respectivamente.

10 Esta reacción puede conducirse sustancialmente del mismo modo que el Procedimiento K antes mencionado.

Procedimiento 5: Oximación

Se puede preparar también el compuesto (I<sub>f</sub>) haciendo reaccionar un compuesto (III<sub>h</sub>) con un derivado de hidroxilamina (XIV) o con su sal.

15 El derivado de hidroxilamina (XIV) puede ser hidroxilamina sustituida con un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado, como referencias particulares de los cuales pueden citarse los que se han dado anteriormente  
20 como ejemplos. Una sal adecuada del derivado de hidroxilamina (XIV) puede ser el clorhidrato, bromhidrato, sulfato o análogos.

25 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, piridina o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción, o una mezcla de los mismos, y la temperatura de reacción no es crítica.

30 En el caso de que se utilice como reactivo una sal del derivado de hidroxilamina (XIV), la reacción se

1 conduce preferiblemente en presencia de una base convencio-  
nal.

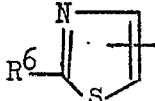
Procedimiento 6: Formación del anillo de tiazol

5 Puede prepararse el compuesto (III<sub>1</sub>) haciendo  
reaccionar un compuesto (XV) con un derivado de hidrazina  
(XVI), y haciendo reaccionar luego el compuesto resultante  
(XVII) con un dihaluro de azufre (XVIII).

Entre los compuestos de partida (III), el compues-  
to de la fórmula:



en la que R<sub>a</sub><sup>1</sup> es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

15  en la que R<sup>6</sup> es amino o amino protegido, R<sub>a</sub><sup>2'</sup> es  
alcoholo, alquenilo o alquinilo que tiene más de un átomo  
de carbono o cicloalcoholo que puede estar sustituido con  
halógeno, carboxi o carboxi esterificado,

20 R<sup>8</sup> es hidrógeno o alcoholo inferior,  
con la condición de que R<sup>6</sup> es amino que puede estar prote-  
gido con formilo, y R<sup>8</sup> es hidrógeno, cuando R<sub>a</sub><sup>2'</sup> es etilo,  
isopropilo o alilo,

es nuevo y útil como material de partida en el  
25 Procedimiento A antes mencionado.

Como referencia de ejemplos particulares de cada  
definición en lo que antecede pueden citarse los que se  
han explicado anteriormente.

30 Los ejemplos que siguen se dan solamente para ex-  
plicar esta invención con más detalle.

1 Preparación de los compuestos de partida:Ejemplo A

(1) Una solución de 2-metoxiiminoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (34,6 g) y t-butoxicarbonilhidrazina (26,4 g) en etanol (200 ml) se agitó durante 7,5 horas a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche para que precipitasen cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron para dar 2-metoxiimino-3-t-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (41,7 g), punto de fusión (p.f.) 144 a 145°C.

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3200, 1750, 1705, 1600, 1520 \text{ cm}^{-1}$

RMN  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>) : 8,52 (1H, s ancho), 4,35 (2H, q, J=7Hz), 4,10 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,33 (3H, t, J=7Hz).

(2) Se añadió dicloruro de azufre (15,9 ml) con agitación a la temperatura ambiente a una solución de 2-metoxiimino-3-t-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (14,36 g) en cloruro de metileno (150 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción agua de hielo (300 ml), y la capa de cloruro de metileno se lavó con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de benceno y n-hexano

1 (19:1) como eluyente para dar primeramente 2-metoxiimino-  
-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin)  
(1,8 g), p.f. 77 a 79°C.

5 I.R.  $\nu$  Nujol : 1720, 1595  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8,92 (1H, s), 4,46 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,06 (3H, s),  
1,38 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

10 A partir de las fracciones subsiguientes, se ob-  
tuvo 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo  
(isómero anti) (0,7 g) como un aceite.

I.R.  $\nu$  Película : 1730, 1590  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

15 R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9,38 (1H, s), 4,47 (2H, q,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 4,20 (3H, s), 1,40  
(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

20 (3) Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de  
sodio (6,7 ml) a una solución de 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tia-  
diazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (1,2 g) en meta-  
nol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a la  
temperatura ambiente. Se separó el metanol por destilación  
de la mezcla de reacción y se añadió agua al residuo. La  
mezcla se lavó con éter, se ajustó a pH 1 con ácido clorhí-  
drico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto  
25 se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de so-  
dio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el disol-  
vente por destilación para dar prismas de ácido 2-metoxiimi-  
no-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,7 g),  
p.f. 110 a 113°C.

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 2750-2150, 1730, 1595  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $d_6$ -SODM) : 9,47 (1H, s), 4,01 (3H, s)

5 Ejemplo B

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

25 I.R.  $\nu$  película : 1745, 1695, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 4,33 (4H, q, J=8Hz),  
4,08 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,40  
(3H, s), 1,63 (3H, s), 1,33 (6H,  
7, J=8Hz)

30 (2) Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo

1 (235 ml) durante 20 minutos con agitación y enfriando con  
hielo a una solución de 2-metoxiiminoacetato de etilo  
(isómero sin) (500 g) en ácido acético (500 ml), y la mezcla  
se agitó durante una noche bajo enfriamiento con agua. Se  
5 introdujo nitrógeno gaseoso en la mezcla de reacción duran-  
te 2 horas, y la mezcla resultante se vertió en agua (2,5  
litros). Después de extraer con cloruro de metileno (500  
ml) y dos veces más con cloruro de metileno (200 ml), los  
extractos se reunieron. Los extractos reunidos se lavaron  
10 con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se  
ajustaron a pH 6,5 por adición de agua (800 ml) y bicarbo-  
nato de sodio. Se separó la capa de cloruro de metileno, se  
lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó  
sobre sulfato de magnesio. Se separó el disolvente por des-  
15 tilación para dar 2-metoxiimino-4-cloroacetato de eti-  
lo (isómero sin) (559 g).

I.R. ) película : 1735, 1705  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

(3) Se añadió 2-metoxiimino-4-cloroacetato  
20 de etilo (isómero sin) (50 g) durante 3 minutos con agita-  
ción a la temperatura ambiente a una solución de tiourea  
(18,4 g) y acetato de sodio (19,8 g) en una mezcla de me-  
tanol (250 ml) y agua (250 ml). Después de agitar durante  
35 minutos a 40-45°C, la mezcla de reacción se enfrió con  
25 hielo y se ajustó a pH 6,3 con una solución acuosa satura-  
da de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 30  
minutos a la misma temperatura, los precipitados se reco-  
gieron por filtración, se lavaron con agua (200 ml), y lue-  
go con éter diisopropílico (100 ml), y se secaron para dar  
30 cristales incoloros de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-

1 -4-il)acetato de etilo (isómero sin) (37,8 g), p.f. 161 a 162°C.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3400, 3300, 3150, 1725, 1630, máx.  
1559  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,72 (1H, s), 5,91 (2H, s ancho), 4,38 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,03 (3H, s), 1,38 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ).

10

(4) Se añadió etanol (10 ml) a una suspensión de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (2,2 g) en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (12 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,0 con ácido clorhídrico al 10% y se separó el etanol por destilación a presión reducida. La solución acuosa residual se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 2,8 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó bajo enfriamiento con hielo para que precipitasen cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con acetona y se recrystalizaron en etanol para dar agujas incoloras de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,1 g).

15

20

I.R.  $\nu$  Nujol : 3150, 1670, 1610, 1585  $\text{cm}^{-1}$  máx.

25

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $d_6$ -SODM) : 7,20 (2H, s ancho), 6,85 (1H, s), 3,83 (3H, s)

#### Ejemplo C

30

(1) Se añadió cloruro de sulfurilo (35,2 g) todo de una vez a la solución agitada de 2-etoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 48,9 g) en ácido acético (49

1 ml) a la temperatura ambiente, y se agitó a la misma tempe-  
ratura durante 1 hora. Después de añadir la solución resul-  
tante sobre agua (200 ml), la solución se extrajo con clo-  
ruro de metileno. El extracto se lavó con una solución acuosa  
5 saturada de cloruro de sodio, se neutralizó con una so-  
lución acuosa de bicarbonato de sodio y se lavó con agua.  
La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concen-  
tró a presión reducida para dar 2-etoxiimino-3-oxo-4-cloro-  
butirato de etilo (isómero sin, 53,8 g), aceite amarillo  
10 pálido.

(2) Una mezcla de 2-etoxiimino-3-oxo-4-clorobuti-  
rato de etilo (isómero sin, 38,7 g), tiourea (13,2 g), ace-  
tato de sodio (14,3 g), metanol (95 ml) y agua (95 ml) se  
agitó a 48°C durante 40 minutos. Después que la solución re-  
15 sultante se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio, los precipitados que se formaron se re-  
cogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropíli-  
co para dar 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetato de  
etilo (isómero sin, 14,7 g), p.f. 130 a 131°C.

20 I.R. ) Nujol : 3450, 3275, 3125, 1715, 1620 cm<sup>-1</sup>  
máx.

(3) Se añadió 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiimi-  
noacetato de etilo (isómero sin, 5 g) a una mezcla de hidró-  
xido de sodio 1N (45,9 ml) y etanol (30 ml) y se agitó a  
25 la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de separar  
el etanol de la solución resultante a presión reducida, el  
residuo se disolvió en agua (60 ml) y se ajustó a pH 2,0  
con ácido clorhídrico al 10%. La solución se sometió a sa-  
lificación, y los precipitados se recogieron por filtración  
30 y se secaron para dar ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxi-

1 iminoacético (isómero sin, 2,9 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3625, 3225 (inflexión), 3100, máx.  
1650, 1615  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ) : 1,20 (3H, t, J=7Hz),  
4,09 (2H, q, J=7Hz), 6,82 (1H, s),  
7,24 (2H, s ancho)

(4) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
-etoxiiminoacético (isómero sin, 100 g), ácido fórmico  
10 (85,5 g) y anhídrido acético (190,1 g) de una manera simi-  
lar a la del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamida-  
tiazol-4-il)-2-etoxiiminoacético (isómero sin, 99,1 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 3140, 3050, 1700  $\text{cm}^{-1}$  máx.

15 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 1,18 (3H, t, J=6Hz),  
4,22 (2H, q, J=6Hz), 7,56  
(1H, s), 8,56 (1H, s), 12,62  
(1H, s ancho)

#### Ejemplo D

20 (1) A una suspensión de 2-hidroxiimino-3-oxobuti-  
rato de etilo (isómero sin, 15 g) y carbonato de potasio  
(19,8 g) en acetona (75 ml) se añadió gota a gota yoduro  
de propilo (16,2 g) con agitación, y la mezcla se agitó a  
la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La sustancia  
25 insoluble se recogió por filtración y se lavó con acetona.  
Los lavados y el filtrado se reunieron y se evaporaron a  
sequedad a presión reducida. Se añadió agua al residuo re-  
sultante, y la solución acuosa se extrajo dos veces con  
30 cloroformo. El extracto se lavó con una solución acuosa  
de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y

1 luego se evaporó a sequedad a presión reducida para dar  
3-oxo-2-propoxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 15,4 g),  
aceite.

5 (2) Se disolvieron 3-oxo-2-propoxiiminobutirato  
de etilo (isómero sin, 15,4 g) y cloruro de sulfurilo  
(10,6 g) en ácido acético (15,4 ml), se calentó moderada-  
mente a 35-40°C durante 10 minutos con agitación, y luego  
se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas más. La  
mezcla de reacción se vertió en agua de hielo (200 ml) y  
10 la mezcla resultante se extrajo dos veces con cloroformo.  
El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de  
sodio, dos veces con una solución acuosa saturada de bicar-  
bonato de sodio y una sola vez con agua, por este orden,  
se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se evaporó a se-  
15 quedad a presión reducida para dar 4-cloro-3-oxo-2-propoxi-  
iminobutirato de etilo (isómero sin, 15,4 g), aceite.

I.R. ) película : 1740, 1710, 1695, 1455  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

20 (3) Se disolvieron 4-cloro-3-oxo-2-propoxiimino-  
butirato de etilo (isómero sin, 15,4 g), tiourea (4,97 g)  
y acetato de sodio hidratado (8,89 g) en una mezcla de agua  
(40 ml) y etanol (50 ml), y se agitó el todo a 40°C duran-  
te 1 hora.

25 La mezcla de reacción se ajustó a pH 6,5 con una  
solución acuosa saturada de carbonato de potasio bajo en-  
friamiento y se agitó a la misma temperatura durante media  
hora. Los cristales que precipitaron se recogieron por fil-  
tración, se lavaron con agua y éter diisopropílico, y lue-  
go se secaron para dar 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimi-  
30 noacetato de etilo cristalino (isómero sin, 10,55 g), p.f.

1 -142-144°C.

I.R.  $\nu$  Nujol máx. : 3460, 3260, 3120, 1720, 1620,  
1540  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{d}_6$ -SODM): 0,88 (3H, t, J=7Hz),  
1,27 (3H, t, J=6Hz), 1,60 (2H, sex-  
tete, J=7Hz), 4,04 (2H, t, J=7Hz),  
4,28 (2H, q, J=6Hz), 6,86 (1H, s),  
7,23 (2H, s)

10 (4) Una solución de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-pro-  
poxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 10 g) en una mezcla  
de tetrahidrofurano (39 ml), metanol (39 ml) e hidróxido  
de sodio 1N (75,8 ml) se agitó a 35-40°C durante 5 horas.

15 Después que la solución resultante se concentró  
a presión reducida, el residuo acuoso se ajustó a pH 2,5  
con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogie-  
ron por filtración y se secaron para dar ácido 2-(2-amino-  
-4-tiazolil)-2-propoxiiminoacético (isómero sin, 6,2 g), p. f.  
161°C (descomposición).

20 I.R.  $\nu$  Nujol máx. : 3380, 3120 (ancho), 1630, 1610,  
1460  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ) : 0,89 (3H, t, J=7Hz),  
1,63 (2H, sextete, J=7Hz), 4,05  
(2H, t, J=7Hz), 6,83 (1H, s),  
6,9 - 8,8 (3H, ancho)

30 (5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-  
-propoxiiminoacético (isómero sin, 21,8 g), anhídrido acéti-  
co (38,8 g) y ácido fórmico (17,5 g) de un modo similar al  
del Ejemplo F-(5), y luego el aceite obtenido se trituró

16038

1 con éter diisopropílico para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacético (isómero sin, 19,2 g), p.f. 164°C (descomposición).

5 I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 3120, 3050, 1700, 1550  
máx  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm): 0,92 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
1,67 (2H, sextete,  $J=7\text{Hz}$ ),  
4,12 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7,53  
10 (1H, s), 8,54 (1H, s)

#### Ejemplo E

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 30 g), yoduro de isopropilo (32,5 g), carbonato de potasio (39,5 g) y acetona (150 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(1) para dar 2-isopropoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 35,4 g), aceite.

15 I.R.  $\nu$  película : 1745, 1690, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm) : 1,33 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
20 1,35 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2,32 (3H, s), 4,1~4,7 (3H, m).

(2) Se trataron 2-isopropoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 35,4 g), cloruro de sulfurilo (24,5 g) y ácido acético (35,4 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(2) para dar 4-cloro-3-oxo-2-isopropoxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 41,5 g), aceite.

25 I.R.  $\nu$  película : 1745, 1715, 1375  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

(3) Se trataron 4-cloro-3-oxo-2-isopropoxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 41,5 g), tiourea (13,4 g),  
30

1 acetato de sodio (14,4 g), agua (110 ml), y etanol (110 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 27,3 g), p.f. 162 a 164°C.

5

I.R. ) Nujol : 3460, 3430, 3260, 3150, 1725,  
máx. 1615, 1540  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm): 1,17 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),  
1,24 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,4, 4,7  
(3H, m), 6,86 (1H, s), 7,24  
(2H, s)

15

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 26,8 g), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (156 ml), metanol (156 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacético (isómero sin, 15,3 g), p.f. 151°C (de composición).

20

I.R. ) Nujol : 3610, 3580, 3080, 1650, 1610  
máx.  $\text{cm}^{-1}$

25

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 1,22 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),  
4,33 (1H, quintete,  $J=6\text{Hz}$ ),  
6,80 (1H, s), 7,22 (2H, s  
ancho)

30

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacético (isómero sin, 4 g), anhídrido acético (7,6 g) y ácido fórmico (3,4 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacético (isómero sin, 3,75 g), p.f.

16038

1 -168 a 169°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3200, 3130, 1710, 1600, 1560  
máx.  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\int$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 1,26 (6H, d), 4,4 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,52 (1H, s), 12,56 (1H, s ancho)

Ejemplo F

(1) Se añadió yoduro de n-butilo (46,9 g) gota a gota a una suspensión agitada de 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), carbonato de potasio (52,7 g) y acetona (200 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos, y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultante se filtró, y se lavó con acetona. El filtrado y la solución de lavado se reunieron y se concentraron a vacío. Después de añadir agua (300 ml) al residuo, la solución se extrajo con cloruro de metileno tres veces. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío para dar 2-n-butoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 48,8 g), aceite.

I.R.  $\int$  película : 1750, 1700, 1470, 1370,  
máx, 1320  $\text{cm}^{-1}$

25 (2) Una solución de 2-n-butoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 48,8 g), cloruro de sulfurilo (31,5 g) y ácido acético (48,8 ml) se agitó a 40°C durante 10 minutos y adicionalmente a la temperatura ambiente durante 5,5 horas. Después de añadir agua (300 ml) a la solución resultante bajo enfriamiento con hielo, la solución

1 se extrajo con cloruro de metileno tres veces. El extracto  
 se lavó con agua, con una solución acuosa de bicarbonato de  
 sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de so-  
 dio por este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio. La  
 5 solución se concentró a vacío para dar 2-n-butoxiimino-4-  
 -cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 52,1 g), aceite.

I.R.  $\nu$  película : 1740, 1710, 1470, 1370  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

(3) Una solución de 2-n-butoxiimino-4-cloro-3-oxo  
 10 butirato de etilo (isómero sin, 52,1 g), tiourea (15,9 g),  
 acetato de sodio trihidratado (28,4 g), agua (130 ml) y  
 etanol (180 ml) se agitó a 40°C durante 1,25 horas. La so-  
 lución resultante se ajustó a pH 6,5 con una solución acuo-  
 sa de carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, y se  
 15 agitó durante 20 minutos bajo enfriamiento con hielo. Los  
 precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron  
 con agua y éter diisopropílico por este orden para dar  
 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacetato de etilo (isó-  
 mero sin, 36,1 g), p.f. 126 a 128°C.

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3460, 3370, 3230, 1720, 1620,  
 máx.  
 1550  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6 - 2,0 (6H, m),  
 1,28 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,12 (3H, t,  
 25  $J=6\text{Hz}$ ), 4,31 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,89 (1H,  
 s), 7,24 (2H, s)

(4) Una solución de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-  
 -butoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 36 g), metanol  
 (133 ml), tetrahidrofurano (133 ml) y solución acuosa 2N  
 30 de hidróxido de sodio (133 ml) se agitó a 30°C durante 5

1 horas. Después que la solución resultante se hubo concen-  
trado a vacío, el residuo se disolvió en agua. La solución  
se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico al 10% y se trató  
con carbón vegetal activado. La solución se ajustó a pH  
5 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante 20 mi-  
nutos bajo enfriamiento con hielo. Los precipitados se re-  
cogieron por filtración, se lavaron con agua y acetona por  
este orden, y se secaron para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-  
-il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin, 25,4 g).

10

I.R.  $\nu$  Nujol : 3325, 3190, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,88 (3H, t, J=7Hz),  
1,0-1,9 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=7Hz),  
6,81 (1H, s), 7,21 (2H, s ancho)

15

(5) Se añadió ácido fórmico (18,95 g) gota a go-  
ta a anhídrido acético (42,0 g) bajo agitación a la tempe-  
ratura ambiente durante 5 minutos, y se agitó a 50°C duran-  
te 1 hora. Se añadió a la solución ácido 2-(2-aminotiazol-  
-4-il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin, 25 g) bajo en-  
friamiento con hielo, y se agitó a la temperatura ambiente  
20 durante 3 horas y adicionalmente a 30°C durante 1 hora.

Después de concentrar la solución resultante a vacío, el  
residuo se disolvió en éter dietílico. La solución se lavó  
con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de  
25 sodio por este orden, se secó sobre sulfato de magnesio y  
se concentró a vacío. El aceite obtenido se trituró con  
una solución de n-hexano (1 parte) y éter diisopropílico  
(1 parte), y se recogió por filtración para dar ácido 2-(2-  
-formamidotiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin,  
30 20,1 g).

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3160, 3050, 1700, 1680,  
máx. 1570  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,91 (3H, t, J=6Hz),  
1,0 - 2,2 (4H, m), 4,18 (2H, t, J=6Hz),  
5 7,57 (1H, s), 8,59 (1H, s), 12,66  
(1H, s ancho).

Ejemplo G

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), N,N-dimetilformamida (200 ml),  
10 carbonato de potasio (52,7 g) y bromuro de isobutilo (34,94 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-isobutoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 42 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 1740, 1670 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$ .  
máx.

15 (2) Se trataron 2-isobutoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 42 g), ácido acético (42 ml) y cloruro de sulfurilo (27,1 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(2) para dar 2-isobutoxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 31,9 g).

20 I.R.  $\nu$  película : 1750, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

(3) Se trataron 2-isobutoxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 31,9 g), tiourea (9,72 g), acetato de sodio trihidratado (17,4 g), etanol (120 ml) y  
25 agua (80 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 17,6 g), p.f. 122 a 124°C.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3470, 3260, 3120, 1730, 1620,  
30 máx. 1545  $\text{cm}^{-1}$

1 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,86 (6H, d, J=7Hz),  
1,28 (3H, t, J=7Hz), 1,6-2,2 (1H, m),  
3,86 (2H, d, J=7Hz), 4,28 (2H, q,  
J=7Hz), 6,86 (1H, s), 7,22 (2H, s)

5 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 19,6 g), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (72,2 ml), metanol (72,2 ml) y tetrahidrofurano (72,2 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacético (isómero sin, 16,1 g), p.f. 180°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3375, 3300, 3130, 3050, 1640  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

15 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,91 (6H, d, J=7Hz),  
1,5-2,3 (1H, m), 3,90 (2H, d, J=7Hz),  
6,87 (1H, s), 7,26 (2H, s ancho)

20 (5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacético (isómero sin, 11,5 g), anhídrido acético (19,3 g) y ácido fórmico (8,7 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacético (isómero sin, 11,15 g), p.f. 163°C (descomposición).

25 I.R.  $\nu$  Nujol : 3175, 3110, 3050, 1695, 1550  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,91 (6H, d, J=7Hz),  
1,7-2,3 (1H, m), 3,92 (2H, d, J=7Hz),  
7,52 (1H, s), 8,52 (1H, s), 12,58 (1H,  
s ancho)

Ejemplo H

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 30 g), N,N-dimetilformamida (100 ml), carbonato de potasio (39,5 g) y bromuro de ciclohexilo (31,1 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 41,8 g), aceite.

I.R. ) película : 1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

(2) Se trataron 2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 41,3 g), ácido acético (41,3 ml) y cloruro de sulfurilo (23,8 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 4-cloro-2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 27,8 g), aceite.

I.R. ) película : 1745, 1715, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

(3) Se trataron 4-cloro-2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 27,8 g), tiourea (7,7 g), acetato de sodio trihidratado (13,7 g), agua (70 ml) y etanol (140 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,6 g), p.f. 125 a 126°C.

I.R. ) Nujol : 3430, 3250, 3160, 3130, 1715,  
máx. 1635  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,28 (3H, t, J=7Hz),  
1,0~2,2 (10H, m), 4,22 (1H, m),  
4,32 (2H, q, J=7Hz), 6,88 (1H, s),  
7,24 (2H, s ancho)

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-ciclohe

1 xiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,5 g), solución  
acuosa 2N de hidróxido de sodio (11,8 ml), metanol (11,8  
ml) y tetrahidrofurano (11,8 ml) de una manera similar a  
la del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-  
5 -2-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 2,1 g), p.f.  
148°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol . 3110, 1630, 1450  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

10 R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,8~2,3 (10H, m),  
4,14 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,5 (2H,  
s ancho)

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 1,5 g), anhídrido  
acético (2,27 g) y ácido fórmico (1,03 g) de un modo simi-  
15 lar al del Ejemplo F-(5), y el aceite obtenido se suspen-  
dió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La sus-  
pensión se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10%.  
Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron  
con agua y se secaron para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-  
20 -4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 1,0 g),  
p.f. superior a 230°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3175, 3100, 3060, 1680  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

#### Ejemplo I

25 (1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de  
etilo (isómero sin, 56,7 g), N,N-dimetilformamida (280 ml),  
carbonato de potasio (72,3 g) y bromuro de propargilo (43  
g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(1) para dar  
2-propargiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin,  
30 71,2 g).

1 I.R.  $\int$  película : 3280, 3220, 2120, 1735,  
máx.  
1670  $\text{cm}^{-1}$

(2) Se trataron 2-propargiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 71,2 g), ácido acético (81 ml) y cloruro de sulfurilo (50,2 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 4-cloro-3-oxo-2-propargiloxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 61,6 g), aceite.

10 I.R.  $\int$  película : 3300, 2130, 1745, 1720,  
máx.  
1675  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm) : 1,39 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
2,57 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 4,36 (2H, q,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 4,56 (2H, s), 4,86 (2H, d,  
 $J=2\text{Hz}$ )

15 (3) Se trataron 4-cloro-3-oxo-2-propargiloxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 61 g), tiourea (20 g), acetato de sodio trihidratado (35,8 g), agua (150 ml) y etanol (180 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 35,6 g).

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3290, 2220, 1729  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\int$  ( $\text{SODM-d}_6$ , ppm) : 1,28 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3,49 (1H, t,  $J=3\text{Hz}$ ), 4,31 (2H, q,  
 $J=7\text{Hz}$ ), 4,76 (2H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 6,95  
(1H, s), 7,29 (2H, s).

25 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 2,8 g), metanol (23 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (22,17 ml) de un modo similar al del

1 Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacético (isómero sin, 1,924 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 2190, 1740$

5 R.M.N.  $\int$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 3,47 (1H, t, J=1,5Hz),  
4,74 (2H, d, J=1,5Hz), 6,90 (1H, s)

Ejemplo J

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), N,N-dimetilformamida (200 ml),  
10 carbonato de potasio (52 g) y bromuro de n-hexilo (41,4 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-n-hexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 60,7 g),  
aceite.

15 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{película} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 1740, 1705, 1700 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  (CCl<sub>4</sub>, ppm): 0,6~2,1 (14H, m), 2,37  
(3H, s), 4,1~4,6 (4H, m)

(2) Se trataron 2-n-hexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 60,7 g), ácido acético (61 ml), y  
20 cloruro de sulfurilo (34,7 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 2-n-hexiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 55,6 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{película} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 1740, 1720, 1470 \text{ cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\int$  (CCl<sub>4</sub>, ppm): 0,6~2,2 (14H, m), 4,1~  
~4,6 (4H, m), 4,47 (2H, s)

(3) Se trataron 2-n-hexiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 55,6 g), tiourea (15,2 g) acetato de sodio trihidratado (27,2 g), etanol (280 ml) y  
30 agua (140 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para

1 dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 29,3 g), p.f. 77 a 78°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3460, 3250, 3140, 1720, 1535  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

5

R.M.N.  $\int$  (SODM-d<sub>6</sub>) : 0,85 (3H, t, J=6Hz),  
1,0~1,9 (11H, m), 2,07 (2H, t, J=6Hz),  
2,26 (2H, q, J=7Hz), 6,85 (1H, s),  
7,22 (2H, s)

10

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 29,1 g), metanol (97,2 ml), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (97,2 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin, 24,0 g), p.f. 174°C (descomposición).

15

I.R.  $\int$  Nujol : 1660, 1625, 1425 cm<sup>-1</sup>  
máx.

R.M.N.  $\int$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) 0,6~2,1 (11H, m),  
4,07 (2H, t, J=6Hz), 6,83 (1H, s),  
7,19 (2H, s)

20

#### Ejemplo K

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), N,N-dimetilformamida (200 ml),  
25 carbonato de potasio (52 g) y bromuro de pentilo (37,9 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(1) para dar 2-pentiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 57,5 g), aceite.

25

I.R.  $\int$  película : 1745, 1680, 1470 cm<sup>-1</sup>  
máx.

30

1 R.M.N.  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, ppm) : 0,7 - 2,2 (12H, m),  
2,36 (3H, s), 4,1 - 4,6 (4H, m)

5 (2) Se trataron 2-pentiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 57,5 g), ácido acético (58,5 ml) y cloruro de sulfurilo (20,9 ml) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 2-pentiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 51,1 g), un aceite.

I.R.  $\nu$  película : 1750, 1715, 1470 cm<sup>-1</sup>  
máx.

10 R.M.N.  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>, ppm) : 0,7 - 2,1 (11H, m),  
4,1 - 4,6 (4H, m), 4,48 (2H, s)

15 (3) Se trataron 2-pentiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 51,1 g), tiourea (14,7 g), acetato de sodio trihidratado (26,4 g), etanol (175 ml) y agua (125 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 28,7 g), p.f. 86 a 88°C

I.R.  $\nu$  Nujol : 3450, 3250, 3130, 1715, 1535  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

20 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,6 - 2,0 (12H, m),  
4,11 (2H, t, J=6Hz), 4,32 (2H, q,  
J=7Hz), 6,90 (1H, s), 7,25 (2H, s)

25 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 28,6 g), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (100,2 ml), metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 22,4 g), p.f. 176°C (descomposición).

30

1 I.R.  $\int$  Nujol : 3160, 1655, 1620, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm): 0,6 - 2,2 (9H, m),  
4,07 (2H, t, J=6Hz), 6,82 (1H, s),  
5 7,20 (2H, s)

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 15 g), anhídrido acético (23,8 g) y ácido fórmico (10,7 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 14,7 g), p.f. 125°C (descomposición).

10 I.R.  $\int$  Nujol : 3200, 3140, 1700, 1565  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

15 R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm): 0,6 - 2,0 (9H, m),  
4,13 (2H, t, J=6Hz), 7,53 (1H, s),  
7,54 (1H, s), 12,66 (1H, s)

#### Ejemplo L

(1) Se añadió bromuro de alilo (2,91 g) gota a gota a una suspensión agitada de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 10 g), N,N-dimetilformamida (100 ml) y carbonato de potasio (4,54 g) bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de añadir agua (200 ml) a la solución resultante, la solución se extrajo con éter dietílico dos veces. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a vacío, y el residuo se trituró con una solución de n-hexano y éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 2-(2-tritilaminoatiazol-4-il)-2-alilo-

1 - xiliminoacetato de etilo (isómero sin, 9,4 g), p.f. 130 a 132°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3380, 1735, 1520, 1500  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

5 R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,08 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3,96 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,54 (2H, d ancho,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,0~5,5 (2H, m),  
5,6~6,3 (1H, m), 6,90 (15H, s ancho),  
7,74 (1H, s)

10 (2) Una solución de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-  
-2-aliloxiliminoacetato de etilo (isómero sin, 8,7 g), ácido  
fórmico al 50% (42,5 ml) y tetrahidrofurano (42,5 ml) se  
agitó a 60°C durante 40 minutos. Después de concentrar la  
solución resultante a vacío, el residuo se disolvió en ace  
15 tato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbo-  
nato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloru-  
ro de sodio por este orden, y se secó sobre sulfato de mag-  
nesio. Después de concentrar la solución resultante a va-  
cío, el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre  
20 gel de sílice con benceno y acetato de etilo por este orden,  
para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-aliloxiliminoacetato de  
etilo (isómero sin, 3,7 g), p.f. 102 a 104°C.

I.R.  $\int$  Nujol : 3460, 3260, 3130, 1725, 1620,  
1540, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

25

R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm): 1,25 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
4,30 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,61 (2H, dd,  
 $J=5\text{Hz}$ , 1Hz), 5,0~5,5 (2H, m),  
5,6~6,5 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,28  
30 (2H, s)

1 (3) Una solución de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-aliloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,6 g), solución  
 acuosa 2N de hidróxido de sodio (14,1 ml), tetrahidrofurano  
 (14,1 ml) y metanol (15 ml) se agitó a 40°C durante 1,5 ho-  
 5 ras. La solución resultante se concentró a vacío, y el re-  
 siduo se disolvió en agua. Después que la solución se ajustó a pH 2,8 con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento  
 con hielo, los precipitados se recogieron por filtración,  
 se lavaron con agua y acetona por este orden y se secaron  
 10 para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin, 1,91 g), p.f. 187°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 1630, 1580, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 4,61 (2H, d, J=6Hz),  
 15 5,1~5,5 (2H, m), 5,7~6,2 (1H, m),  
 6,84 (1H, s), 7,25 (2H, s ancho).

#### Ejemplo M

(1) Se añadió bromuro de propargilo (4,16 g) a  
 una suspensión de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-hidroxi-  
 20 iminoacetato de etilo (isómero sin, 10 g), carbonato de  
 potasio (4,84 g) y N,N-dimetilformamida (22 ml) en atmósfe-  
 ra de nitrógeno gaseoso y se agitó a la temperatura ambien-  
 te durante 100 minutos. La sustancia insoluble se separó  
 por filtración y se lavó con un poco de N,N-dimetilformami-  
 25 da. El filtrado y la solución de lavado se reunieron, y se  
 añadió agua (400 ml) a la solución. Después que la suspen-  
 sión se extrajo con acetato de etilo (400 ml), el extracto  
 se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de so-  
 dio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de tratar  
 30 la solución con carbón vegetal activado, la solución se

1 - concentró a vacío. El residuo se trituró con éter diisopro-  
pílico. Los precipitados se recogieron por filtración, y  
se lavaron con éter diisopropílico para dar 2-(2-tritilami-  
notiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isóme-  
5 ro sin, 8,34 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3290, 2225, 1735 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 1,12 (3H, t, J=7Hz),  
3,47 (1H, t, J=3Hz), 3,97 (2H, q,  
10 J=7Hz), 4,67 (2H, d, J=3Hz), 6,95  
(1H, s), 7,26 (15H, s), 8,77 (1H, s)

(2) Se añadió ácido fórmico al 50% (41 ml) a una  
solución de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-propargiloxiimi-  
noacetato de etilo (isómero sin, 8,2 g) y tetrahidrofurano  
15 (41 ml), y se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución  
resultante se concentró a la mitad de su volumen inicial a  
presión reducida, y los precipitados se recogieron por fil-  
tración y se lavaron con éter diisopropílico. El filtrado  
y la solución de lavado se reunieron y se concentraron a  
20 vacío. El residuo se añadió a acetato de etilo (200 ml)  
con agitación. La sustancia insoluble se recogió por fil-  
tración, y se lavó con éter dietílico para dar 2-(2-amino-  
tiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isómero  
sin, 0,3 g). El filtrado y la solución de lavado en aceta-  
25 to de etilo se reunieron, se lavaron con una solución acu-  
sa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución  
acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces por este or-  
den, y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución  
se trató con carbón vegetal activado y se concentró a va-  
30 cío. El residuo se secó a vacío después de añadir benceno.

1 El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel  
de sílice con benceno y acetato de etilo por este orden.  
El producto de elución se concentró a vacío, y el residuo  
se trituró con éter diisopropílico. Los precipitados se  
5 recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropí-  
lico para dar el mismo compuesto que se ha mencionado arri-  
ba (isómero sin, 2,658 g). El espectro I.R. y el espectro  
R.M.N. son iguales que los del compuesto obtenido en el  
Ejemplo I-(3).

10

Ejemplo N

Se añadió bicarbonato de sodio (0,84 g) a una  
suspensión de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)oxálico (2  
g) en agua (120 ml) para preparar una solución. Se añadió  
clorhidrato de 2-aminoxiacetato de etilo (4,56 g) a la so-  
lución y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 ho-  
ras mientras que se ajustaba a pH 6 con bicarbonato de so-  
15 dio. La solución resultante se ajustó a pH 1,5 con ácido  
clorhídrico, se salificó y se extrajo con acetato de etilo  
tres veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio  
y se concentró a vacío. El residuo se pulverizó con éter  
20 dietílico, y los precipitados se recogieron por filtración  
y se secaron para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-  
-etoxicarbonilmetoxiiminoacético (isómero sin, 1,44 g), p.  
f. 112°C (descomposición).

25

I.R. ) Nujol : 3150, 1740, 1670, 1550  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,23 (3H, t, J=7Hz),  
4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,77 (2H, s),  
7,56 (1H, s), 8,54 (1H, s)

30

16038



1

I.R. ) Nujol : 3440, 3260, 3140, 1725, 1620,  
máx. 1540  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,30 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
3,78 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4,1-4,6 (4H, m),  
6,96 (1H, s), 7,27 (2H, s).

10

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetato de etilo (isómero sin, 30,5 g), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (220 ml), metanol (110 ml) y tetrahidrofurano (140 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)-acético (isómero sin, 23,4 g), p.f. 201°C (descomposición).

15

I.R. ) Nujol : 3210, 3100, 1640, 1620, 1580  
máx.  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,83 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
4,36 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6,92 (1H, s),  
7,30 (2H, s).

20

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)-acético (isómero sin, 15 g), anhídrido acético (24,5 g), ácido fórmico (11,0 g) y tetrahidrofurano (50 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acético (isómero sin, 13,4 g), p.f. 155°C (descomposición).

25

I.R. ) Nujol : 3100, 1740, 1690, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,87 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
4,40 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7,60 (1H, s),

30

16038

1 8,56 (1H, s), 12,62 (1H, s ancho).

Ejemplo P

Una suspensión de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-  
-il)oxálico (3,0 g) en metanol (60 ml) y agua (60 ml) se  
5 ajustó a pH 8 con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio  
con agitación. Se añadió a la solución clorhidrato de 2,2,2-  
-trifluoroetoxiamina (2,24 g), y la solución se ajustó a  
pH 2,5 a 3 con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio.  
Después de agitar la solución a la temperatura ambiente  
10 durante 1,5 horas, se separó el metanol de la solución re-  
sultante a presión reducida. La solución acuosa concentra-  
da se ajustó a pH 7 con solución acuosa 1N de hidróxido  
de sodio y se lavó con acetato de etilo. Se añadió acetato  
de etilo a la solución acuosa y se ajustó a pH 1,5 con áci-  
15 do clorhídrico al 10%, y luego se extrajo con acetato de  
etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de  
etilo. Los extractos se reunieron, se lavaron con una so-  
lución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron so-  
bre sulfato de magnesio. La solución se concentró a vacío  
20 para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluo-  
roetoxiimino)acético (isómero sin, 2,4 g), p.f. 162 a 163°C  
(descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200, 1700, 1600, 1560  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

25 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 4,83 (2H, q,  $J=8,5\text{Hz}$ ),  
7,65 (1H, s), 8,58 (1H, s), 12,60  
(1H, s ancho).

Ejemplo Q

30 Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)oxá-  
lico (10 g), bicarbonato de sodio (4,2 g) y 2-aminooxiace-

1 - tato de terc.butilo (8,1 g) de un modo similar al del  
Ejemplo N para dar un aceite. El aceite se trituro con  
n-hexano y los precipitados se recogieron por filtración  
y se secaron para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-  
5 -terc.butoxicarbonilmetoxiiminoacético (isómero sin, 11,3  
g), p.f. 117°C (descomposición).

I.R.     ) Nujol : 3180, 3140, 1750, 1690, 1630  
          ) máx.     cm<sup>-1</sup>

10     R.M.N.   δ (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 1,46 (9H, s), 4,66  
                                  (2H, s), 7,56 (1H, s), 8,56 (1H, s),  
                                  12,67 (1H, s ancho).

Ejemplo 1

(1) Se mezclaron N,N-dimetilformamida (0,16 g)  
15 y oxicloriguro de fósforo (0,34 g) para preparar un reactivo  
de Vilsmeier de una manera usual, y el reactivo de Vilsmeier  
resultante se suspendió en acetato de etilo seco. Se añadió  
a la suspensión ácido 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxi-  
iminoacético (isómero sin, 0,46 g) bajo enfriamiento con  
20 hielo, y después de ello la solución se agitó a la misma  
temperatura durante 30 minutos para preparar la solución  
de ácido activado. Se disolvió clorhidrato de 7-amino-3-clo-  
ro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (0,81 g) en una  
solución de trimetilsililacetamida (2,10 g) en acetato de  
25 etilo (200 ml). Se añadió a la solución la solución de áci-  
do activado obtenida arriba, toda de una vez a -20°C, y la  
solución se agitó a una temperatura comprendida entre -20  
y -5°C durante 1,5 horas. Después de añadir agua y aceta-  
to de etilo (100 ml) a la solución resultante a -20°C, el  
30 producto insoluble se separó por filtración, se lavó con

1 - agua y acetona por este orden y se secó luego para dar  
 7- $\left\{2-(2\text{-formamido-4-tiazolil})-2\text{-metoxiiminoacetamido}\right\}$ -3-  
 -cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero  
 sin, 0,6 g). Después de separar el acetato de etilo del  
 5 filtrado arriba indicado, la capa acuosa se extrajo con  
 acetato de etilo (50 ml) dos veces. La capa de acetato de  
 etilo y el extracto se reunieron, se lavaron con ácido  
 clorhídrico al 10%, con una solución acuosa saturada de bi-  
 carbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de  
 10 cloruro de sodio por este orden, y luego se secaron sobre  
 sulfato de magnesio. Después de separar el acetato de eti-  
 lo de la solución, se añadió éter dietílico al residuo.  
 El producto insoluble se recogió por filtración para dar  
 el mismo compuesto buscado como objetivo (0,25 g), p.f.  
 15 226 a 228°C (descomposición). Rendimiento total, 0,85 g.

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3250, 1780, 1720, 1685, 1645, \\ 1605, 1550, 1520 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,45 (2H, s ancho),  
 20 3,93 (3H, s), 5,35 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,50 (2H, s), 5,95 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ )  
 7,43 (1H, s), 7,72 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
 8,28 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,55 (1H, s),  
 9,80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

25 (2) Se disolvió 7- $\left\{2-(2\text{-formamido-4-tiazolil})-2\text{-}\right.$   
 $\left. \text{-metoxiiminoacetamido}\right\}$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de  
 p-nitrobencilo (isómero sin, 0,8 g) en una solución mixta  
 de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (60 ml). Después de  
 añadir paladio al 10% sobre carbono (0,4 g) a la solución,  
 30 la mezcla se sometió a reducción catalítica a la temperatu

1 ra ambiente a la presión atmosférica. Se separó el catali-  
 zador por filtración, y el filtrado se concentró a presión  
 reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo y la mezcla se  
 ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de  
 5 sodio. Después de separar la sustancia insoluble de la  
 mezcla por filtración, el filtrado se lavó con acetato de  
 etilo (50 ml). Se añadió acetato de etilo (70 ml) a la so-  
 lución, y la mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídri-  
 co al 10% y luego se agitó mediante sacudidas suficiente-  
 10 mente. Después de separar la capa de acetato de etilo, la  
 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) dos ve-  
 ces. La capa de acetato de etilo y los extractos se reu-  
 nieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de clo-  
 ruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y lue-  
 15 go se concentraron a presión reducida para dar ácido 7-{2-  
 -(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-  
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,48 g), p.f. 165 a  
 174°C (descomposición).

20 I.R. ) Nujol : 3250, 1780, 1730, 1690, 1660,  
 máx. 1550  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,57 (2H, s ancho),  
 3,91 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=5Hz),  
 5,88 (1H, dd, J=5,8Hz), 7,44 (1H, s),  
 25 8,52 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz),  
 12,60 (1H, s)

(3) Se suspendió ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazo-  
 lil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin, 0,4 g) en metanol (15 ml). Después de añadir  
 30 ácido clorhídrico concentrado (0,16 g) a la suspensión, la

1 mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 ho-  
 ras. Se separó el metanol por destilación de la mezcla re-  
 sultante a presión reducida, y el residuo se disolvió en  
 5 agua (15 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (30  
 ml) y diclorometano (30 ml) por este orden. La capa acuo-  
 sa se sometió a una corriente de nitrógeno gaseoso para eli-  
 minar por completo el disolvente orgánico remanente, y la  
 solución se liofilizó para dar clorhidrato del ácido 7-{2-  
 -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-  
 10 -cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,35 g), p.f. 170 a  
 180°C (descomposición).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3300, 1780, 1730, 1670, 1530,$   
 $1545 \text{ cm}^{-1}$

15 R.M.N.  $\delta_{\text{ppm}}$  (SODM- $d_6$ ): 3,88 (2H, AB-q,  $J=17\text{Hz}$ ),  
 3,94 (3H, s), 5,26 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,80 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ ), 6,92 (1H,  
 s), 9,88 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

(4) Se disolvieron clorhidrato del ácido 7-[2-  
 20 -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-  
 -cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,5 g) y bicarbonato de  
 sodio (0,56 g) en agua (50 ml) a la temperatura ambiente  
 con agitación, y se liofilizó. Se añadió gota a gota una  
 solución de hexanoato de yodometilo (0,93 g) en dimetil-  
 25 formamida (5 ml) a una solución del producto obtenido arri-  
 ba en dimetilformamida (15 ml) a -5°C y se agitó a la mis-  
 ma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron acetato de  
 etilo (50 ml) y agua (100 ml) a la solución resultante y  
 se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se  
 30 extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. Los extrac-

1 - tos se reunieron con la capa de acetato de etilo, se lava  
ron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de so  
dio tres veces y con una solución acuosa saturada de clo  
5 ruro de sodio tres veces por este orden, se secaron sobre  
sulfato de magnesio, se trataron con carbón vegetal acti  
vado y luego se concentraron a presión reducida. Después  
de lavar el concentrado con n-hexano (50 ml), se añadieron  
n-hexano (50 ml) y éter dietílico (25 ml) al residuo y se  
dejó que éste permaneciera en un frigorífico durante una  
10 noche. El polvo que precipitó se recogió por filtración,  
se lavó con n-hexano y se secó para dar una mezcla (1,0 g)  
de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-clo  
ro-3-cefem-4-carboxilato de n-hexanoiloximetilo (isómero  
sin) y 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-  
15 -3-cloro-2-cefem-4-carboxilato de n-hexanoiloximetilo (isó  
mero sin).

(5) La mezcla así obtenida se añadió a cloruro  
de metileno (10 ml). A la solución se añadieron ácido acé  
tico (7 ml), una solución de wolframato de sodio ( $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot$   
20  $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (20 mg) en agua (0,5 ml), cloruro de metileno (5  
ml) y peróxido de hidrógeno al 35% (180 mg), y luego se  
agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4 horas. Se aña  
dió agua de hielo a la solución resultante y se extrajo  
con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua, se  
25 secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión  
reducida. El residuo se pulverizó con éter dietílico (20  
ml), se lavó con éter dietílico (10 ml) dos veces, y se  
secó. El producto se purificó por cromatografía en columna  
sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar  
30 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-clo

1 ro-3-cefem-4-carboxilato-1-óxido de n-hexanoiloximetilo  
(isómero sin, 600 mg).

I.R. ) Nujol : 3300, 1790, 1760, 1680, 1630,  
.. máx. 1540, 1380  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 0,67 - 2,5 (11H, m),  
3,90 (3H, s), 4,20 (2H, s ancho),  
5,17 (1H, d), 5,83 - 6,17 (3H, m),  
6,88 (1H, s), 9,17 (1H, d).

10

(6) Se añadió tricloruro de fósforo (210 mg) a una solución de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato-1-óxido de n-hexanoiloximetilo (isómero sin: 570 mg) en dimetilformamida seca (10 ml) a  $-30^\circ\text{C}$ , y se agitó a una temperatura comprendida entre  $-20$  y  $-30^\circ\text{C}$  durante 50 minutos. Se añadió a la solución resultante una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio (50 ml), se ajustó a pH 8,0 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se concentró a presión reducida. El residuo (560 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 g) (eluyente: acetato de etilo), y el residuo resultante (180 mg) se pulverizó con n-hexano (10 ml) y éter dietílico (5 ml) para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de n-hexanoiloximetilo (isómero sin: 150 mg).

15

20

25

I.R. ) Nujol : 3400 (ancho), 1780 (ancho),  
.. máx. 1760 (inflexión), 1670, 1620,

30

1530  $\text{cm}^{-1}$ 

R.M.N.  $\delta$  ppm ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0,67 - 2,5 (11H, m),  
3,67 (2H, q), 4,00 (3H, s), 5,17  
(1H, d), 5,90 (1H, s), 6,00 (1H,  
m), 6,77 (1H, s), 7,83 (1H, d).

### Ejemplo 2

(1) Se añadió ácido 2-{2-(2,2,2-trifluoroaceta-  
mido)-4-tiazolil}-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,65  
g) a 0°C a un reactivo de Vilsmeier que se había prepara-  
do a partir de dimetilformamida y oxiclорuro de fósforo en  
acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agitó a la misma  
temperatura durante 40 minutos para preparar la solución  
de ácido activado. La solución de ácido activado se añadió  
gota a gota a una solución de ácido 7-amino-2,3-dimetil-3-  
-cefem-4-carboxílico (0,5 g) y trimetilsililacetamida (1,73  
g) en acetato de etilo (30 ml) a -20°C, y la mezcla se agi-  
tó a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla  
resultante se añadió agua (10 ml), y la capa de acetato de  
etilo se separó de la mezcla y se lavó con agua. Se añadió  
agua (30 ml) a la solución y la mezcla se ajustó a pH 7,5  
con bicarbonato de sodio enfriando con hielo. Después de  
agitar la mezcla, se separó la capa acuosa. Se añadió ace-  
tato de etilo (50 ml) a la solución acuosa, y se ajustó  
la mezcla a pH 2 con ácido clorhídrico diluido con agita-  
ción, y se separó la capa acuosa, se lavó con agua y con  
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio por este  
orden, se trató con carbón vegetal activado, se secó sobre  
sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reduci-  
da. El residuo se pulverizó con éter diisopropílico para  
dar ácido 7-[2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4-tiazolil}-

- 1 -2-metoxiiminoacetamido 7-2,3-dimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,9 g).
- I.R. ) Nujol : 3250, 1780, 1725, 1680, 1650  
máx.  
cm<sup>-1</sup>
- 5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 1,43 (3H, d, J=8Hz),  
1,92 (1H, s), 3,82 (3H, s),  
3,98 (1H, q, J=8Hz), 5,18 (1H, d,  
J=6Hz), 5,73 (1H, AB-q, J=6Hz),  
7,43 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).
- 10 (2) Se disolvió ácido 7-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-2,3-dimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,86 g) en una solución acuosa (9 ml) que contenía acetato de sodio trihidratado (2,3 g), y la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 19 horas. Después de separar la sustancia insoluble por filtración, el filtrado se ajustó a un pH aproximado de 2,5 con ácido clorhídrico al 10% bajo en
- 15 friamiento con hielo. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido
- 20 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-2,3-dimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,16 g).
- I.R. ) Nujol : 3320, 3200, 1770 (inflexión),  
máx.  
1670, 1630 cm<sup>-1</sup>
- 25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 1,44 (3H, d, J=7Hz),  
1,98 (3H, s), 3,57 (1H, q, J=7Hz),  
3,82 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz),  
5,73 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,76 (1H,  
s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

1 Ejemplo 3

(1) Una mezcla de ácido 2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4-tiazolil}-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 0,8 g), dimetilformamida (0,20 g), oxiclорuro de fósforo (0,41 g) y acetato de etilo (10 ml) se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo para preparar la solución de ácido activado de un modo similar al del Ejemplo 2-(1). Por otra parte, una solución de clorhidrato de ácido 7-amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (0,6 g) y trimetilsililacetamida (3 g) en acetato de etilo (15 ml) se agitó a 40°C durante 3 horas. Se añadió gota a gota a la solución la solución de ácido activado entre -10 y -20°C en 2 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de añadir agua (10 ml) a la mezcla resultante, la capa de acetato de etilo se separó y se dejó en reposo. Los precipitados se recogieron por filtración para dar ácido 7-[2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-4-tiazolil}-2-metoxiiminoacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,3 g). La capa acuosa, que se separó de la capa de acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se reunió con las aguas madres obtenidas arriba. La solución de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para dar el mismo compuesto buscado como objetivo (0,25 g). Rendimiento total: 0,55 g.

I.R. ) Nujol : 3230, 1770, 1715, 1650, 1580  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

30

16038

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,62 (2H, AB-q, J=16Hz),  
 3,78 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,17  
 (1H, d, J=4Hz), 5,54 (1H, dd, J=  
 5 =8,4Hz), 7,60 (1H, s), 9,69 (1H,  
 5 d, J=8Hz).

(2) Una solución de ácido 7-[2-(2,2,2-tri-  
 fluoroacetamido)-4-tiazolil]-2-metoxiiminoacetamido-3-me-  
 toxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,55 g) y acetato  
 de sodio trihidratado (1,76 g) en acetato de etilo (3 ml),  
 10 tetrahidrofurano (3 ml) y agua (5,5 ml) se agitó a la tem-  
 peratura ambiente durante una noche. La capa acuosa se se-  
 paró de la mezcla resultante, se lavó con diclorometano,  
 y luego se evaporó a presión reducida para separar el di-  
 solvente orgánico. La solución acuosa se ajustó a pH 4,2  
 15 bajo enfriamiento con hielo, y se sometió a cromatografía  
 en columna sobre resina Diaion HP-20 (marca comercial: fa-  
 bricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd., 15 ml).  
 Después de lavar la columna con agua, el compuesto objeto  
 se eluyó con alcohol isopropílico acuoso al 20%. El produc-  
 20 to de elución se concentró a presión reducida y el residuo  
 se liofilizó para dar ácido 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
 -metoxiiminoacetamido}-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
 mero sin, 0,4 g), p.f. 185 a 190°C (descomposición).

25 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1770, 1660, 1630, 1540  
 máx. cm<sup>-1</sup>

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,60 (2H, s ancho),  
 3,75 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,12  
 (1H, d, J=4Hz), 5,55 (1H, dd,  
 30 J=4,8Hz), 6,82 (1H, s), 9,52

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

Ejemplo 4

(1) A una suspensión de 7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (10,50 g) en diclorometano seco (100 ml) se añadió piridina seca (2,14 g). Se añadió a la solución pentacloruro de fósforo (5,50 g) a -10°C, y la mezcla se agitó a -5°C durante 45 minutos y luego a 10°C durante 1 hora. Después de añadir metanol (520 g) a la mezcla resultante, la mezcla se agitó a -20°C durante 1,5 horas. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con diclorometano (120 ml) y éter dietílico (130 ml) por este orden, y luego se secaron para dar 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (7,90 g), p.f. 182°C (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 1790, 1730, 1638, 1600  $\text{cm}^{-1}$  máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,78 (2H, d, J=4Hz), 5,27 (2H, dd, J=5Hz), 5,44 (2H, s), 6,78 (1H, t, J=4Hz), 7,72 (2H, d, J=9Hz), 8,26 (2H, d, J=9Hz).

(2) Se suspendió en acetato de etilo seco (10 ml) un reactivo Vilsmeier preparado a partir de dimetilformamida (0,43 g) y oxicluro de fósforo (0,92 g). Se añadió a la suspensión ácido 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 1,15 g) bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos para preparar la solución de ácido activado. Por otra parte, se disolvieron clorhidrato de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (1,79 g) y trimetilsililacetamida (5,0 g) en acetato de etilo (40 ml).

1 A la solución se añadió la solución de ácido activado a  
 -20°C toda de una vez, y la mezcla se agitó a la misma  
 temperatura durante 2,5 horas. Se añadieron agua (60 ml)  
 y acetato de etilo (200 ml) a la solución resultante, y la  
 5 capa de acetato de etilo se separó, se lavó con ácido clor  
 hídrico al 10% (60 ml), con una solución acuosa saturada  
 de bicarbonato de sodio (60 ml) y con una solución acuosa  
 de cloruro de sodio (50 ml) por este orden, se secó sobre  
 sulfato de magnesio, se trató con carbón vegetal activado,  
 10 y luego se evaporó a presión reducida. Se añadió al resi  
 duo éter dietílico, y los precipitados se recogieron por  
 filtración para dar 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-meto  
 xiimino-acetamido}-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo  
 (isómero sin, 1,30 g), p.f. 210 a 212°C (descomposición).

15 I.R. ) Nujol : 3240, 1780, 1730, 1690, 1655,  
 máx. 1605, 1550, 1520  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ) : 3,65 (2H, s ancho),  
 3,90 (3H, s), 5,20 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 20 5,43 (2H, s), 5,95 (1H, q,  $J=5,8$   
 Hz), 6,68 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7,42  
 (1H, s), 7,72 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
 8,28 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,46 (1H, s),  
 9,72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

25 (3) A una solución de 7-{2-(2-formamido-4-tiazo  
 lil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxilato de p-ni  
 trobencilo (isómero sin, 1,25 g) en metanol (40 ml) y te  
 trahidrofurano (50 ml) se añadió carbono con 10% de pala  
 dio (0,65 g), y la mezcla se sometió a reducción catalíti  
 ca a la temperatura ambiente a la presión atmosférica du  
 30

1 rante 3,5 horas. Después de separar el catalizador de la  
mezcla de reacción, el filtrado se concentró a presión re-  
ducida. Se añadió agua al residuo (80 ml), y la mezcla se  
ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de  
5 sodio, y luego se separó por filtración la sustancia inso-  
luble. El filtrado se lavó con acetato de etilo (50 ml),  
y luego se añadió acetato de etilo (100 ml) a la solución.  
Después de ajustar a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%,  
se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa re-  
10 manente se extrajo con acetato de etilo (80 ml) dos veces,  
y los extractos se reunieron con la capa de acetato de eti-  
lo arriba obtenida, se lavaron con una solución acuosa de  
cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, y  
luego se concentraron a presión reducida para dar ácido  
15 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-ce-  
fem-4-carboxílico (isómero sin, 0,60 g), p.f. 176 a 183°C  
(descomposición).

I.R. ) Nujol : 3250, 1780, 1690, 1660, 1550  
máx. cm<sup>-1</sup>

20

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,63 (2H, d, J=4Hz),  
3,93 (3H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz),  
5,90 (1H, q, J=5,8Hz), 6,53 (1H,  
t, J=4Hz), 7,47 (1H, s), 8,57 (1H,  
25 s), 9,70 (1H, d, J=8Hz), 12,63  
(1H, s).

25

(4) Se suspendió ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 95 mg) en metanol (4 ml). Se añadió a la suspensión  
30 ácido clorhídrico concentrado (110 mg) y la solución se

16038

1 -agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después  
de destilar el metanol a presión reducida, el residuo se  
disolvió en agua (30 ml) y la solución acuosa se lavó con  
acetato de etilo (10 ml) y diclorometano (15 ml) por este  
5 orden. Se introdujo nitrógeno gaseoso en la solución acuosa  
para excluir el disolvente orgánico remanente, y la solución  
acuosa se liofilizó para dar clorhidrato del ácido  
7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-  
4-carboxílico (isómero sin, 83 mg), p.f. 180 a 190°C (des  
10 composición).

I.R.     ) Nujol : 3300, 1770, 1710, 1660, 1630  
          ) máx.            cm<sup>-1</sup>

R.M.N.    ∫ ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,64 (2H, s ancho),  
15                            3,95 (3H, s), 5,14 (1H, d, J=5Hz),  
                              5,82 (1H, t, J=4Hz), 6,95 (1H, s),  
                              9,80 (1H, d, J=8Hz).

(5) La solución de ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
20 mero sin, 10,8 g), ácido clorhídrico concentrado (11 g) y metanol (350 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante  
4 horas. Después de concentrar la solución resultante a presión reducida, se añadió al residuo acetato de etilo.  
La solución se ajustó a pH 8,0 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se separó  
25 y se lavó con éter dietílico. Después de hacer borbotear nitrógeno gaseoso a través de la solución, la solución acuosa  
se ajustó a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con  
30 agua para dar ácido 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimi-

1 noacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 8,2 g),  
p.f. mayor que 290°C.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3470, 3280, 3200, 1780, 1695,  
máx. 1655, 1622  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,60 (2H, s ancho),  
3,84 (3H, s), 5,12 (1H, dd, J=  
=5Hz), 5,84 (1H, dd, J=5,8Hz),  
6,52 (1H, t ancho), 6,76 (1H, s),  
10 7,26 (2H, s ancho), 9,65 (1H, d,  
J=8Hz).

(6) Se añadió bicarbonato de sodio (1,04 g) a  
una solución de clorhidrato de ácido 7-[2-(2-amino-4-tia-  
zolid)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
15 mero sin, 2,6 g) en agua (100 ml) enfriando con hielo, y  
con agitación, a la temperatura ambiente. La solución re-  
sultante se liofilizó para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolid)-  
-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de sodio  
(isómero sin).

20

I.R.  $\nu$  Nujol : 3100, 1760, 1650, 1590, 1530  
máx.  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ( $D_2O$ , ppm) : 3,60 (2H, q ancho), 4,00  
(3H, s), 5,22 (1H, d), 5,88 (1H,  
25 d), 6,35 (1H, q), 7,03 (1H, s).

(7) El producto obtenido arriba se disolvió en  
N,N-dimetilformamida seca (20 ml). Se añadió gota a gota  
a la solución una solución de n-hexanoato de yodometilo  
(1,33 g) y N,N-dimetilformamida seca (5 ml) a -40°C duran-  
30 te 5 minutos, y luego se agitó a la misma temperatura du-

1 rante 40 minutos y después bajo enfriamiento con hielo du-  
rante 45 minutos. Se añadió la solución resultante a una  
solución mixta de acetato de etilo (60 ml) y agua (125 ml).  
Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con una so-  
5 lución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solu-  
ción acuosa saturada de cloruro de sodio por este orden,  
se secó sobre sulfato de magnesio, y se trató después con  
carbón vegetal activado. Después de separar el acetato de  
etilo de la solución, el residuo se trituró con éter dieti-  
10 lico para dar 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoace-  
tamido 7-3-cefem-4-carboxilato de n-hexanoiloximetilo (isó-  
mero sin, 750 mg).

I.R.  $\vee$  Nujol : 3170, 1780, 1750 (inflexión),  
máx.  
15 1670, 1630, 1530  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 0,68-1,84 (9H, m), 2,20-  
-2,48 (2H, t), 3,20-3,80 (2H, m),  
4,02 (3H, s), 5,04 (1H, d), 5,60-6,20  
20 (3H, m), 6,62 (1H, q), 6,80 (1H, s),  
7,72 (1H, d).

(8) Se suspendió 7- $\square$ 2-(2-formamido-4-tiazolil)-  
-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
bencilo (isómero sin: 1,1 g) en una mezcla de etanol (10  
ml) y agua (15 ml). Se añadió gota a gota solución acuosa  
25 1N de hidróxido de potasio (6 ml) a la suspensión a 5-7°C  
durante 10 minutos y se agitó durante 10 minutos. La solu-  
ción resultante se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico  
al 10%, se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 2,5  
con ácido clorhídrico al 10%. Los cristales que precipita-  
ron se recogieron por filtración para dar la mezcla de áci-  
30

1 do 7- $\square$ 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -  
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin: 0,32 g) y ácido 7-{2-  
 -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-  
 -carboxílico (isómero sin: 0,035 g).

5 (9) Se añadió gradualmente ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-  
 -4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxíli-  
 co (isómero sin, 5 g) a una solución acuosa (30 ml) de bi-  
 carbonato de sodio (1,04 g) entre 35 y 40°C, y se agitó en  
 10 tre 50 y 53°C durante 30 minutos. Después de separar la  
 sustancia insoluble de la solución resultante, el filtrado  
 se trató con carbón vegetal activado (0,3 g), y se filtró.  
 El filtrado se liofilizó para dar 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazo-  
 lil)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de so-  
 dio (isómero sin: 4,2 g).

15 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3300-3100, 1760, 1670, 1595,$   
 1530  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,50 (2H, s ancho),  
 3,83 (3H, s), 5,00 (1H, d, J=5Hz),  
 20 5,68 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,13  
 (1H, s ancho), 6,73 (1H, s), 7,3  
 (2H, s ancho), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

(10) Se añadió ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-  
 -2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero  
 25 sin, 1,15 g) a una solución acuosa de hidróxido de calcio  
 (0,111 g) en agua (100 ml), y la solución se agitó a la  
 temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de fil-  
 trar la solución, el filtrado se liofilizó para dar 7- $\square$ 2-  
 -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-  
 30 -carboxilato de calcio (isómero sin, 1,2 g).

1

I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 1760, 1670, 1590, 1535,  
máx.  
1465  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\int$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm) : 3,51 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
3,59 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 3,97 (3H, s),  
5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,82 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 6,33 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 3Hz),  
6,95 (1H, s).

10

(11) Se añadió ácido 7- $\int$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin, 1,15 g) a una suspensión de hidróxido de magnesio  
(0,088 g) en agua (100 ml), y la mezcla se agitó a 70°C  
durante 30 minutos para dar una solución. Después que se  
filtró la solución resultante, el filtrado se liofilizó pa  
ra dar 7- $\int$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -  
15 -3-cefem-4-carboxilato de magnesio (isómero sin, 1,1 g).

I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 1760, 1660, 1610, 1530,  
máx.  
1460  $\text{cm}^{-1}$

20

R.M.N.  $\int$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm): 3,53 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
3,59 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 3,96 (3H, s),  
5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,84 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 6,32 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 3Hz),  
7,98 (1H s).

25

(12) Se añadió ácido 7- $\int$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero  
sin, 1,15 g) a una solución de arginina (0,523 g) en agua  
(50 ml), y la solución se agitó a la temperatura ambiente  
durante 10 minutos.

30

Después que la mezcla resultante se filtró, el  
filtrado se liofilizó para dar una sal de arginina de ácido

1 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin; 1,35 g).

I.R. ) Nujol : 3350, 3150, 1770, 1650 (ancho),  
máx. 1580, 1530, 1460  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm) : 1,4 - 2,1 (4H, m),  
3,22 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,55 (1H, d,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 3,65 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 3,82  
(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3,97 (3H, s), 5,18  
10 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,85 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
6,33 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}$ , 3Hz), 7,00  
(1H, s).

(13) Se añadió 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin, 1,21 g) a una solución de clorhidrato de lisina (0,55 g) en agua (12 ml). La solución se liofilizó para dar una sal de lisina de ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,6 g).

15

20

I.R. ) Nujol : 3350, 3150, 1770, 1600 (ancho),  
máx. 1530, 1460  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm) : 1,3 - 2,1 (6H, m), 3,03  
(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,54 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
25 3,64 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 3,80 (1H, d,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 3,97 (3H, s), 5,17 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5,84 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 6,32  
(1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 3Hz), 6,99 (1H, s).

30

(14) Se añadió solución acuosa al 20% de hidróxido de sodio al 20% a una suspensión de ácido 7- $\square$ 2-(2-ami

1 notiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxí-  
lico (isómero sin, 15 g) en una mezcla de etanol (8 ml) y  
agua (8 ml) a la temperatura ambiente para preparar una so-  
lución de pH 7,5. Después de filtración y lavado, el fil-  
5 trado y los lavados se reunieron (los cuales contenían 18,3  
ml de agua) y se añadieron gota a gota a etanol (46 ml) en-  
tre 20 y 25°C bajo agitación, y se agitaron a la misma  
temperatura durante 30 minutos. Se añadió etanol (28 ml)  
gota a gota a la mezcla durante 30 minutos, y se agitó a la  
10 misma temperatura durante 2 horas. Los precipitados se re-  
cogieron por filtración, se lavaron con etanol (20 ml) y  
se secaron a vacío a la temperatura ambiente para dar esca-  
mas de 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-  
-3-cefem-4-carboxilato de sodio dihidratado (isómero sin,  
15 13,5 g), p.f. 260°C (descomposición).

I.R.    ) Nujol : 3430, 3250, 1760 (inflexión),  
          ) máx.        1745, 1650, 1630 (inflexión),  
                          1590, 1540 cm<sup>-1</sup>

20           (15) Se disolvió 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio  
(isómero sin, 15 g) en agua (13 ml) entre 35 y 45°C con  
agitación. Se añadió etanol moderadamente caliente (52 ml,  
30°C) gota a gota a la solución agitada, y se agitó a la  
25 misma temperatura durante 5 minutos y luego a la tempera-  
tura ambiente durante 2 horas. Los precipitados se reco-  
gieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron  
a presión reducida para dar escamas de 7-[2-(2-aminotiazol-  
-4-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de  
30 sodio dihidratado (isómero sin, 13,45 g).

1 (16) Se añadió cuidadosamente solución acuosa 4N  
de hidróxido de sodio gota a gota a una suspensión agitada  
de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-  
5 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 52 g) en agua (100  
ml), a temperatura inferior a 5°C; para producir una solu-  
ción de pH 7,0 a 7,5. Después de filtración y lavado, el  
filtrado y los lavados reunidos (200 ml) se añadieron gota  
a gota a etanol (2 litros) bajo agitación durante 30 minu-  
10 tos, y se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minu-  
tos y luego a 5-10°C durante 1 hora. Los precipitados se  
recogieron por filtración, se lavaron con etanol (200 ml)  
y se secaron a vacío a 30°C para dar 7-[2-(2-aminotiazol-  
-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de  
sodio amorfo (isómero sin, 46,3 g).

15

I.R. ) Nujol : 3400, 3300, 3170, 1750, 1650,  
máx. 1580 cm<sup>-1</sup>.

(17) Se trató una suspensión de 7-[2-(2-amino-  
tiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxila-  
20 to de sodio (isómero sin, 10 g) en metanol (250 ml) con un  
aparato de ultrasonidos para preparar una solución clara.  
Se dejó la solución en reposo a la temperatura ambiente, y  
luego se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Los  
precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con  
25 metanol para dar 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiimino-  
acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de sodio amorfo (isómero  
sin).

30

(18) Los cristales obtenidos en el Ejemplo 4-(14)  
anterior se secaron sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío durante un día a  
la temperatura ambiente para dar otras escamas de 7-[2-(2-

1 -aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

Ejemplo 5

5 (1) Se suspendió en acetato de etilo seco (20 ml) reactivo de Vilsmeier preparado a partir de dimetilformamida (0,22 g) y oxiclорuro de fósforo (0,46 g). Se añadió ácido 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético (isómero anti, 0,62 g) a la suspensión bajo enfriamiento con hielo y con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos para preparar la solución de ácido activado. La solución se añadió, toda de una vez, a una solución de 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (1 g) y trimetilsililacetamida (2,58 g) en acetato de etilo (20 ml) a -20°C con agitación, y la solución mixta se agitó a temperatura comprendida entre -10 y 10 -20°C durante 1,5 horas. A la solución resultante se añadió agua (20 ml), y la solución se agitó a -20°C. Después de separar la capa de acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo y el extracto se reunieron, se lavaron con ácido clorhídrico al 10% dos veces (20 ml), con agua una vez (20 ml), con una solución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio tres veces (20 ml), y con una solución acuosa de cloruro de sodio (20 ml) una vez, por este orden, se secaron, y 15 luego se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (50 ml) para dar 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero anti, 1,27 g), p.f. 20 135 a 145°C (descomposición).

30

I.R. ) Nujol : 3150 a 3300 (ancho), 1780, 1730, méx.

1

1670 a 1690 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$ 

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,83 (2H, AB-q,  $J=17\text{Hz}$ ),  
 3,97 (3H, s), 5,23 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,41 (2H, s), 5,9 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ ),  
 5 7,62 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,0 (1H, s),  
 8,2 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,42 (1H, s),  
 9,55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12,43 (1H, s).

10

15

20

25

30

(2) Se añadió carbono con 10% de paladio (0,6 g) a una solución de 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxi-iminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-bencilo (isómero anti, 1,16 g) en metanol (20 ml) y tetra-hidrofurano (40 ml), y la mezcla se sometió a reducción ca-talítica a la temperatura ambiente a la presión atmosféri-ca durante 5 horas. Después de separar el catalizador de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (60 ml) al residuo, y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se agitó sufi-cientemente. La capa acuosa se separó y se añadió acetato de etilo (90 ml) a la solución acuosa. La capa acuosa se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%, con agita-ción y enfriando con hielo, y se separó la capa de aceta-to de etilo. Se extrajo la capa acuosa remanente con ace-tato de etilo (30 ml), y el extracto y la capa de acetato de etilo se reunieron, secaron y concentraron luego a pre-sión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxi-iminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 0,47 g). El compuesto se coloreó a  $210^\circ\text{C}$  y se descompuso por encima de  $250^\circ\text{C}$ .

16038

1 I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1780, 1720 (inflexión),  
máx.  
1670 a 1690  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,8 (2H, AB-q, J=17Hz),  
4,0 (3H, s), 5,21 (1H, d, J=5Hz),  
5,83 (1H, dd, J=5,8Hz), 8,05 (1H,  
s), 8,47 (1H, s), 9,55 (1H, d,  
J=8Hz), 12,55 (1H, s ancho).

10 (3) Se suspendió ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 0,4 g) en metanol (15 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,16 g) a la suspensión y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con un disolvente constituido por una mezcla de metanol y éter dietílico (1:1), y se secaron para dar clorhidrato del ácido 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 0,31 g), p.f. superior a 250°C.

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 3200, 1788, 1720, 1680,  
máx.  
1640  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,81 (2H, AB-q,  
J=17Hz), 4,08 (3H, s), 5,22 (1H,  
d, J=5Hz), 5,7 (1H, dd, J=5,8Hz),  
7,59 (1H, s), 9,5 (1H, d, J=8Hz).

#### Ejemplo 6

(1) Se preparó una solución de reactivo Vilsmeier a partir de dimetilformamida seca (0,39 g), acetato de etilo seco (1,2 ml) y oxiclórico de fósforo (0,84 g) de una manera usual. Se añadió a la solución una solución de ácido

1 2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin,  
 0,93 g) en acetato de etilo (10 ml) a  $-15^{\circ}\text{C}$  para preparar  
 la solución de ácido activado. Por otra parte, una mezcla  
 de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (1,5 g),  
 5 trimetilsililacetamida (4,6 g) y bis(trimetilsilil)aceta-  
 mida (1 ml) en acetato de etilo seco (50 ml) se agitó a  
 $45^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas para dar una solución. Se añadió a la  
 solución, toda de una vez, la solución de ácido activado  
 obtenida arriba a  $-10^{\circ}\text{C}$  con agitación, y la solución mixta  
 10 se agitó a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Se añadió agua a la  
 mezcla de reacción, y el producto insoluble se separó por  
 filtración, se lavó con acetato de etilo y con agua por es-  
 te orden, y luego se secó para dar un polvo amarillo páli-  
 do de 7-{2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido}-  
 15 -3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero sin, 1,9  
 g), p.f. 243 a  $245^{\circ}\text{C}$  (descomposición).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1782, 1725, 1655, 1630,  
 máx.  
 1600, 1520, 1345  $\text{cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,69 (2H, AB-q,  $J=14\text{Hz}$ ),  
 4,00 (3H, s), 5,24 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,46 (2H, s), 6,00 (1H, dd,  $J=$   
 $=5,8\text{Hz}$ ), 6,68 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7,7  
 a 8,4 (4H, m), 9,44 (1H, s), 9,88  
 25 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

(2) Se añadió carbono con 10% de paladio (0,85  
 g) a una solución de 7-{2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxi-  
 iminoacetamido}-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo  
 (isómero sin, 1,65 g) en metanol (70 ml) y tetrahidrofura-  
 30 no (90 ml), y la mezcla se sometió a reducción catalítica

1 a la temperatura ambiente a la presión atmosférica durante  
 3,5 horas. Después de separar el catalizador de la mezcla  
 de reacción por filtración, el filtrado se concentró a pre-  
 5 sión reducida. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se  
 ajustó a pH 7 a 8 con bicarbonato de sodio, se lavó con  
 acetato de etilo, se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídri-  
 co al 10%, y luego se extrajo con acetato de etilo. El ex-  
 tracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro  
 10 de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se  
 filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el  
 residuo se pulverizó con éter dietílico. Los precipitados  
 se recogieron por filtración y se secaron después para dar  
 un polvo amarillo de ácido 7-{2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-  
 -metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,  
 15 0,3 g), p.f. 200 a 210°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3250, 2550 a 2600, 1785, 1715,  
 máx.  
 1655, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,58 (2H, AB-q, J=14Hz),  
 20 4,00 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz),  
 5,90 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,52 (1H,  
 t, J=5Hz), 9,38 (1H, s), 9,84  
 (1H, d, J=8Hz).

### 25 Ejemplo 7

Se disolvieron ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxí-  
 lico (1,7 g) y bicarbonato de sodio (2,84 g) en una mezcla  
 de agua (35 ml) y acetona (35 ml). Por otra parte, se aña-  
 dió oxiclорuro de fósforo (1,95 ml) gota a gota a una sus-  
 30 pensión de ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacéti

1 co (isómero sin, 3,42 g) en acetato de etilo seco (34 ml)  
en el transcurso de 10 minutos entre 0 y 6°C, y la mezcla  
se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se  
añadió gota a gota a la solución una solución de trimetil-  
5 sililacetamida (2,39 g) en acetato de etilo (5 ml) entre  
0 y 6°C durante 20 minutos, y la mezcla se agitó durante 20  
minutos. Después de ello se añadió oxocloruro de fósforo  
(1,95 ml) gota a gota a la mezcla a la temperatura arriba  
indicada durante 10 minutos, y la mezcla así obtenida se  
10 agitó durante 30 minutos. Y además, se añadió gota a gota  
dimetilformamida (1,29 ml) a la mezcla durante 10 minutos  
a la misma temperatura y se agitó durante 1 hora para dar  
una solución transparente. La solución se añadió gota a  
gota a la solución de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico  
15 entre -5 y 5°C, durante 30 minutos, a pH de 6,5 a 7,5, y  
la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma  
temperatura. Se añadió acetato de etilo (200 ml) a la so-  
lución resultante, y la capa acuosa se separó, se lavó con  
cloruro de metileno, se borboteó con nitrógeno gaseoso y  
20 se ajustó a pH 4 con ácido acético. La solución se sometió  
a cromatografía en columna sobre resina macroporosa no  
iónica "Diaion HP-20" (marca comercial: fabricada por  
Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) y se eluyó con solu-  
ción acuosa al 20% de alcohol isopropílico. El producto de  
25 elución se concentró a presión reducida y se liofilizó  
para dar ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoximinoace-  
tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin: 2,0 g). El  
producto se identificó con la muestra auténtica por sus es-  
pectros IR y RMN.

30

16038



1 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,85  
(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 6,64 (1H,  
m), 6,70 (1H, s), 7,20 (2H, s),  
5 7,65 (2H, d, J=10Hz), 8,19 (2H, d,  
J=10Hz), 9,60 (1H, d, J=10Hz).

(2) Se suspendió 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-  
-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
bencilo (isómero sin, 7,8 g) en una mezcla de etanol (60  
ml) y agua (60 ml). Se añadió solución acuosa 1N de hidró-  
10 xido de potasio (45 ml) gota a gota a la suspensión agita-  
da enfriando con hielo durante 10 minutos, y se agitó a  
5°C durante 15 minutos. La solución resultante se ajustó  
a pH 7,0 con ácido clorhídrico concentrado, se lavó con  
acetato de etilo y se concentró después a presión reducida  
15 a la mitad de su volumen inicial. La solución concentrada  
se ajustó a pH 5,0 y se sometió a cromatografía en columna  
sobre resina macroporosa no iónica de adsorción "Diaion  
HP-20" (marca comercial: fabricada por Mitsubishi Chemical  
Industries Ltd.; 80 ml), y se eluyó con solución acuosa al  
20 5% de alcohol isopropílico. Las fracciones que contenían  
el compuesto buscado se recogieron y se ajustaron a pH 3,2  
con ácido clorhídrico al 10%. Los cristales que precipita-  
ron se recogieron por filtración, y se secaron para dar  
ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-  
25 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin: 2,3 g).

#### Ejemplo 9

Se suspendió 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de  
p-nitrobencilo (3,4 g) en tetrahidrofurano (60 ml) y se  
añadió una solución acuosa (20 ml) de bicarbonato de sodio  
30 (1,2 g) a la suspensión. Se añadió hidróxido de sodio acuo

1 so 1N (30 ml) gota a gota a la solución entre 3 y 4°C, y  
se agitó durante 20 minutos. La solución resultante se ajustó a pH 7,0 con ácido clorhídrico al 10% y se concentró a presión reducida. La sustancia insoluble se separó por filtración, y el filtrado se lavó con acetato de etilo. Se añadió acetona (30 ml) al filtrado y se enfrió a -5°C. Una solución preparada a partir de oxícloruro de fósforo, dimetilformamida, trimetilsililacetamida y ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético (isómero sin: 2,2 g) de una manera similar al Ejemplo 7 se añadió a la solución obtenida arriba entre -5 y 0°C, a pH 7,5 a 8,5. La mezcla se agitó entre 3 y 7°C, a pH 7,5 a 8,5 durante 2 horas, y la sustancia insoluble se separó por filtración. Se separó la capa acuosa del filtrado, se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 3,0 para dar ácido 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin: 1,1 g).

#### Ejemplo 10

(1) Se añadió cloruro de fosforilo (1,764 g) a una suspensión de ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacético (isómero sin, 1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura inferior a 5°C y se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron a la solución trimetilsililacetamida (0,4 g) y N,N-dimetilformamida (0,4 g), y se agitó la solución a temperatura inferior a 5°C durante 40 minutos ( $\int$  Solución A). Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (3,5 g) a una suspensión de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (1,5 g) en tetrahidrofurano (15 ml), y se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió a la solución, toda de una vez,

1 La Solución A anterior a  $-20^{\circ}\text{C}$ , y la solución se agitó entre  $-5$  y  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) a la solución resultante a  $-20^{\circ}\text{C}$ , y la solución se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

5 Se añadieron tetrahidrofurano (70 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml) a la solución, y la solución se agitó suficientemente. Se separó la capa acuosa y se extrajo con tetrahidrofurano. La capa de tetrahidrofurano y el extracto se reunieron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.  
10 La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter diisopropílico para dar carboxilato de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,5 g).

I.R. ) Nujol : 3330, 1780, 1730, 1680, 1640, máx.  
1610  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 1,17 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
20 3,50 (2H, m), 4,05 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ),  
5,10 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,85 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 6,67 (1H, s),  
7,17 (2H, m), 7,63 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8,18 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).  
25

(2) Se añadió paladio sobre carbono (1,0 g) humedecido con agua (3 ml) a una solución de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,3 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (30 ml), metanol (15 ml) y ácido acético (0,3  
30

1 ml), y la suspensión se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión ordinaria durante 2 horas. Después de separar el catalizador de la mezcla resultante por filtración, el filtrado se concentró a presión  
 5 reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo, y la solución se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de separar la sustancia insoluble por filtración, se separó la solución acuosa, se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 5,5 y se trató luego con  
 10 carbón vegetal activado. La solución acuosa se ajustó a pH 3,2, y los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,6 g).

15

I.R.  $\int$  Nujol : 3500, 3300, 3200, 1785, 1625, máx.  
 1600  $\text{cm}^{-1}$

20

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $\text{d}_6$ ) : 1,20 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
 3,57 (2H, m), 4,08 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ),  
 5,08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,83 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,47 (1H, m),  
 6,73 (1H, s), 7,20 (2H, m), 9,58 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### Ejemplo 11

25

(1) Se añadieron trietilamina (2,37 g), dimetilani-  
 lanilina (7,12 g) y cloruro de trimetilsililo (3,93 g) a una suspensión agitada de 7-(2-fenilacetamido)-3-hidroxi-  
 -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (10 g) en cloruro de metileno (200 ml) por este orden, y la solución se agi-  
 30 tó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió pen

1 tacloruro de fósforo (4,88 g) a la solución entre -30 y -25°C  
y se agitó entre -25 y -20°C durante 3 horas. Se añadió  
metanol (42 ml) a la solución entre -25 y -20°C, y se agi-  
tó durante 1 hora. Se añadió agua (35 ml) a la solución  
5 entre -25 y -20°C, y se agitó la solución a la temperatura  
ambiente. Los precipitados se recogieron por filtración,  
se lavaron con cloruro de metileno y éter dietílico por es-  
te orden, y se secaron para dar 7-amino-3-hidroxi-3-cefem-  
-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (5,2 g), p.f. 148°C (des-  
10 composición).

I.R. ) Nujol : 3440, 3300, 1760, 1740  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 2,8 - 3,7 (2H, m),  
4,90 (1H, t, J=4Hz), 5,29 (1H, d,  
15 J=4Hz), 5,38 (2H, s), 7,71 (2H, d,  
J=8Hz), 8,26 (2H, d, J=8Hz).

(2) Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo  
(2,87 g) a una solución de N,N-dimetilformamida (1,37 g)  
en acetato de etilo (10 ml) entre 5 y 10°C. Se añadió a la  
20 solución acetato de etilo (40 ml), y se agitó bajo enfria-  
miento con hielo durante 40 minutos. Se añadió a la solu-  
ción ácido 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacético  
(isómero sin, 3,58 g), y la solución se agitó entre 0 y  
5°C durante 40 minutos. La solución resultante se añadió,  
25 toda de una vez, a una mezcla de 7-amino-3-hidroxi-3-cefem-  
-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (5 g), acetato de etilo  
(50 ml), trimetilsililacetamida (14,3 g) y bis(trimetilsil-  
lil)acetamida (5,8 g) a -15°C, y se agitó entre -20 y -15°C  
durante 1,2 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución  
30 resultante entre -25 y -20°C, y se agitó hasta que la tempe

1 - ratura se elevó a 5°C. Se separó la capa acuosa y se extra-  
 jo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo y el  
 extracto se reunieron, se lavaron con una solución acuosa  
 saturada de cloruro de sodio, y se secaron sobre sulfato  
 5 de magnesio. Después de concentrar la solución a un volu-  
 men de 50 ml a presión reducida, los precipitados se reco-  
 gieron por filtración y se lavaron con acetato de etilo  
 para dar 7-[2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoaceta-  
 mido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
 10 (isómero sin, 3,5 g), p.f. 163°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3210, 3160, 3050, 1780, 1665  
 máx.  
 cm<sup>-1</sup>

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>): 3,0 - 4,2 (2H, m),  
 15 3,95 (3H, s), 5,28 (1H, d, J=4Hz),  
 5,41 (2H, s), 5,64 (1H, dd, J=4Hz,  
 9Hz), 7,49 (1H, s), 7,67 (2H, d,  
 J=8Hz), 8,21 (2H, d, J=8Hz), 8,50  
 (1H, t, J=9Hz).

20 (3) Una solución del compuesto obtenido arriba  
 (1 g) en metanol (15 ml), tetrahidrofurano (5 ml) y ácido  
 clorhídrico concentrado (0,72 g) se agitó a la temperatura  
 ambiente durante 1 hora. Se añadió éter dietílico (100 ml)  
 a la solución resultante y se trituró después. Los cristala-  
 25 les se recogieron por filtración para dar clorhidrato de  
 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-hi-  
 droxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin,  
 0,65 g).

I.R. ) Nujol : 3180, 1780, 1680, 1670, 1640 cm<sup>-1</sup>  
 máx.

30

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,2 - 4,0 (2H, m),  
3,97 (3H, s), 5,27 (1H, d, J=4Hz),  
5,41 (2H, s), 5,60 (1H, dd, J=4Hz,  
5 8Hz), 7,10 (1H, s), 7,66 (2H, d,  
J=9Hz), 8,25 (2H, d, J=9Hz), 9,73  
(1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 12

(1) Se añadieron cloruro de fosforilo (1,76 g)  
y trimetilsililacetamida (0,4 g) a una suspensión agitada  
10 de ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacético (isóme  
ro sin, 1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura  
inferior a 5°C, y se agitó a la misma temperatura durante  
30 minutos. Se añadió a la solución N,N-dimetilformamida  
(0,4 g) y se agitó por debajo de 5°C durante 20 minutos.  
15 (Solución A). Se añadió trimetilsililacetamida (4,8 g) a  
una suspensión agitada de clorhidrato de 7-amino-3-cloro-  
-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (1,9 g) en tetra-  
hidrofurano (15 ml), y la solución se agitó a la tempera-  
tura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución la  
20 Solución A anterior, toda de una vez, a -20°C, y la solu-  
ción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml)  
a la solución resultante a -20°C, y se ajustó a pH 8,0 con  
una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se añadieron  
a la solución tetrahidrofurano (50 ml) y una solución acuo  
25 sa saturada de cloruro de sodio (50 ml). Se separó la capa  
orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de clo-  
ruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después  
de concentrar la solución a presión reducida, el residuo  
se trituró con éter diisopropílico y los precipitados se  
30 recogieron por filtración para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazo-

1 7-(2-aminotiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato  
de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,0 g).

I.R. ) Nujol : 3200, 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
    ) máx.

5 R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 1,23 (3H, t, J=7Hz),  
3,96 (2H, s), 4,13 (2H, q, J=7Hz),  
5,31 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd,  
J=5Hz, 8Hz), 6,77 (1H, s), 7,67  
10 (2H, d, J=8Hz), 8,25 (2H, d, J=8Hz),  
10,30 (1H, d, J=8Hz).

(2) Una suspensión de paladio sobre carbono (0,8 g) en agua (5 ml) se añadió a una mezcla de 7-(2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,0 g), ácido acético (0,6 ml) y tetrahidrofurano (60 ml), y la suspensión se sometió a reducción catalítica a la presión ordinaria a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir acetato de etilo (50 ml) al residuo, la solución se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se separó por filtración la sustancia insoluble. Se separó la capa acuosa y se ajustó a pH 6,0 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se separó el disolvente orgánico a presión reducida. Se sometió la solución acuosa a cromatografía en columna sobre resina macroporosa no iónica de adsorción "Diaion HP-20" (marca comercial, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (30 ml). La columna se lavó con agua y se eluyó con alcohol isopropílico acuoso al 5%. El producto de elución se liofilizó para dar 7-(2-(2-amino-4-

1 -tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin, 0,3 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 3200, 1770, 1675, 1620  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

5

R.M.N.  $\delta$  ppm (D<sub>2</sub>O) : 1,33 (3H, t, J=7Hz),  
3,76 (2H, q, J=18Hz, 30Hz), 4,30  
(2H, q, J=7Hz), 5,33 (1H, d,  
J=5Hz), 5,83 (1H, d, J=5Hz), 7,06  
(1H, s).

10

### Ejemplo 13

(1) Se añadieron cloruro de fosforilo (4,6 g);  
trimetilsililacetamida (0,95 g) y N,N-dimetilformamida  
(1,2 g) a una suspensión agitada de ácido 2-(2-amino-4-tia-  
15 zolil)-2-isopropoxiiminoacético (isómero sin, 2,8 g) en tetra-  
hidrofurano (25 ml) a temperatura inferior a 5°C duran-  
te 30 minutos (Solución A). Por otra parte, se añadió tri-  
metilsililacetamida (10,5 g) a una suspensión de 7-amino-  
-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (3,9 g) en tetra-  
20 hidrofurano (50 ml), y se agitó a la temperatura ambiente  
durante 1,5 horas. Se añadió a la solución la solución A  
anterior a -20°C, toda de una vez, y se agitó la solución  
entre -5 y 0°C durante 40 minutos. Se añadieron agua (70  
ml) y tetrahidrofurano (100 ml) a la solución resultante  
25 a -20°C. Se ajustó la solución a pH 7,5 con una solución  
acuosa de bicarbonato de sodio y se agitó durante una ho-  
ra. Después de añadir una solución acuosa saturada de clo-  
ruro de sodio (200 ml), se separó la capa orgánica. Se ex-  
trajo la capa acuosa remanente con tetrahidrofurano, y el  
30 extracto y la capa orgánica anterior se reunieron, se la-

1 varon con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio,  
se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron lue-  
go a presión reducida. El residuo se trituró con éter dii-  
sopropílico y los precipitados se recogieron por filtración  
5 para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isopropoximinoaceta-  
mido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin,  
6,0 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3320, 3270, 1775, 1730, 1570,  
máx. 1630  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 1,17 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3,63 (2H, m), 4,33 (1H, q,  $J=6\text{Hz}$ ),  
5,17 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,42 (2H, s),  
5,92 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 5,67  
15 (1H, m), 6,70 (1H, s), 7,22 (2H,  
m), 7,70 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,25  
(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10,13 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ).

20

(2) Se añadieron ácido acético (1 ml) y una sus-  
20 pensión de paladio al 10% sobre carbono (2,0 g) en agua  
(8 ml) a una solución de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-iso-  
propoximinoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro-  
bencilo (isómero sin, 5,0 g) en tetrahidrofurano (150 ml),  
y la suspensión se sometió a reducción catalítica a la  
25 temperatura ambiente a la presión ordinaria. Después de se-  
parar el catalizador por filtración, el filtrado se concen-  
tró a presión reducida. Se añadió al residuo acetato de  
etilo (80 ml) y se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa  
de bicarbonato de sodio. Se separó la capa orgánica y se  
30 extrajo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio.

1 - El extracto y la capa acuosa obtenida arriba se reunieron,  
se ajustaron a pH 3,0 con ácido clorhídrico concentrado,  
y se extrajeron con tetrahidrofurano. El extracto se lavó  
5 con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se  
secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión re-  
ducida.

Los cristales que precipitaron se recogieron por  
filtración y se secaron para dar ácido 7-[2-(2-amino-4-  
-tiazolil)-2-isopropoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxí-  
10 lico (isómero sin, 0,8 g).

I.R. ) Nujol : 3320, 1780, 1670, 1635  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 1,20 (6H, a,  $J=6\text{Hz}$ ),  
3,55 (2H, m), 4,30 (1H, q,  $J=5\text{Hz}$ ),  
15 5,08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,82 (1H, dd,  
 $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 6,45 (1H, m), 6,68  
(1H, s), 7,10 (2H, m), 10,08 (1H,  
d,  $J=8\text{Hz}$ )

#### Ejemplo 14

20 (1) Se añadieron cloruro de fosforilo (4,6 g),  
trimetilsililacetamida (0,95 g), y N,N-dimetilformamida  
(1,2 g) a una suspensión agitada de ácido 2-(2-amino-4-tia-  
zolib)-2-propoxiiminoacético (isómero sin, 2,8 g) en tetra-  
hidrofurano (25 ml) a temperatura inferior a  $5^\circ\text{C}$ , y se agi-  
25 tó durante 20 minutos. La solución se añadió gota a gota  
a una suspensión de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-  
trobencilo (3,9 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (20  
ml), agua (20 ml) y acetona (20 ml) entre  $-5$  y  $5^\circ\text{C}$  mien-  
tras que se mantenía el valor del pH entre 6,9 y 7,1 con  
30 solución acuosa de carbonato de sodio al 20%. La solución

1 se agitó a temperatura comprendida entre -5 y 5°C durante  
30 minutos y adicionalmente a 10°C durante 1 hora, y se  
ajustó a pH 7,5. Después de añadir tetrahidrofurano (100  
5 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200  
ml) a la solución resultante, la sustancia insoluble se se-  
paró por filtración. La capa orgánica se separó del filtra-  
do, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de  
sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y luego se concen-  
tró a presión reducida. El residuo se trituró con éter  
10 diisopropílico y los precipitados se recogieron por filtra-  
ción para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiiminoace-  
tamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero  
sin, 5,8 g).

15 I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1780, 1730, 1670, 1640  
máx.  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 0,93 (3H, t, J=6Hz),  
1,70 (2H, m), 3,70 (2H, m), 4,08  
(2H, t, J=6Hz), 4,5 (2H, m),  
20 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,50 (2H, s),  
5,97 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,73  
(1H, m), 6,80 (1H, s), 7,75 (2H,  
d, J=9Hz), 8,30 (2H, d, J=9Hz),  
9,65 (1H, d, J=8Hz).

25 (2) Se trató 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxi-  
iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
(isómero sin, 5,0 g) de una manera similar a la del Ejemplo  
13-(2) para dar ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxi-  
iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,9 g).

30 I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1770, 1650, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

1 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 0,93 (3H, t, J=7Hz),  
1,67 (2H, sextete, J=7Hz), 3,60  
5 (2H, m), 4,03 (2H, t, J=7Hz),  
5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H,  
dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (2H, t,  
J=4Hz), 6,70 (1H, s), 7,18 (2H,  
m), 9,53 (1H, d, J=8Hz).

#### Ejemplo 15

(1) Se añadió cloruro de fosforilo (13,2 g) go-  
10 ta a gota a una solución agitada de N,N-dimetilformamida  
(6,3 g) y tetrahidrofurano (24,7 ml) a -5°C, y se agitó  
a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron a  
la solución tetrahidrofurano (120 ml) y ácido 2-(2-forma-  
midotiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin, 19,5  
15 g) a -5°C, y se agitó a la misma temperatura durante 30  
minutos. La solución se añadió gota a gota a una suspensión  
agitada de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
(24,7 g), tetrahidrofurano (120 ml), acetona (60 ml) y  
agua (60 ml) entre -5 y 5°C durante 15 minutos mientras  
20 que se ajustaba el pH a 7-7,5 con solución acuosa al 20%  
de carbonato de sodio, y luego la solución se agitó duran-  
te 30 minutos. La sustancia insoluble se separó por filtra-  
ción, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro  
de sodio al filtrado. La solución se extrajo con tetrahi-  
25 drofurano dos veces. El extracto se lavó con una solución  
acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfa-  
to de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se tri-  
turó con éter diisopropílico para dar 7- $\square$ 2-(2-formamido-  
tiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxi-  
30 lato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 34,6 g).

1 I.R. ) Nujol : 3240, 3050, 1780, 1730, 1695,  
 máx. 1660  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,92 (3H, t, J=7Hz),  
 0,8~2,2 (4H, m), 3,67 (2H,  
 10 d, J=4Hz), 4,16 (2H, t, J=7Hz),  
 5,23 (1H, d, J=5Hz), 5,46  
 (2H, s), 5,99 (1H, dd, J=5Hz,  
 8Hz), 6,71 (1H, t, J=5Hz),  
 7,43 (1H, s), 7,76 (2H, d,  
 J=9Hz), 8,30 (2H, d, J=9Hz),  
 8,58 (1H, s), 9,72 (1H, d,  
 J=8Hz), 12,66 (1H, s)

15 (2) Una mezcla de 7- $\int$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 -2-n-butoxiiminoacetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-  
 trobencilo (isómero sin, 34,5 g), tetrahidrofurano (345  
 ml), paladio al 10% sobre carbono (14 g), metanol (140 ml),  
 ácido acético (2,5 ml) y agua (50 ml) se sometió a reduc-  
 20 ción catalítica a la presión ordinaria y a la temperatura  
 ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró,  
 y se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró  
 a vacío, y el residuo se disolvió en una mezcla de aceta-  
 to de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio.  
 25 La sustancia insoluble se separó por filtración. Después  
 que la capa de acetato de etilo se separó y se extrajo con  
 una solución acuosa de bicarbonato de sodio, la capa acuo-  
 sa y el extracto acuoso se reunieron. Después que la solu-  
 ción acuosa se lavó con acetato de etilo y éter dietílico  
 por este orden, la solución se ajustó a pH 2,0 con ácido  
 30 clorhídrico al 10% y se agitó durante 30 minutos. Los pre-

1 precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con  
 agua, y se secaron sobre sulfato de magnesio para dar ácido  
 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido]-  
 3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 18,3 g).

5 I.R. ) Nujol : 3330, 3040, 1780, 1725, 1695,  
 máx.  
 1655  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,90 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ),  
 1,1~1,9 (4H, m), 3,58 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 10 4,12 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5,13 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5,86 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ),  
 6,46 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, s),  
 8,50 (1H, s), 9,63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
 12,57 (1H, s ancho).

15 (3) Una mezcla de ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-  
 4-il)-2-n-butoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin, 12,7 g), ácido clorhídrico concentrado (9,6  
 ml), metanol (9,5 ml) y tetrahidrofurano (9,5 ml) se agitó  
 a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución re-  
 20 sultante se concentró a vacío y el residuo se suspendió en  
 agua. La suspensión se ajustó a pH 3,5 con bicarbonato de  
 sodio bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a la misma  
 temperatura durante 30 minutos. Los precipitados se reco-  
 25 gieron por filtración y se secaron sobre sulfato de magne-  
 sio para dar el polvo (10 g). El polvo se suspendió en agua  
 (300 ml) y se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio.  
 La solución se ajustó a pH 6,0 con ácido clorhídrico al  
 10% y se sometió a cromatografía en columna sobre resina  
 de adsorción no iónica (Diaion HP-20: marca comercial, fa-  
 30 bricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (300 ml)

1 con solución acuosa al 10% de alcohol isopropílico. El pro-  
 ducto de elución se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico  
 al 10% bajo enfriamiento con hielo, y los precipitados se  
 5 recogieron por filtración, se lavaron con agua y se seca-  
 ron para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoxi-  
 iminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 7,2  
 g).

I.R. ) Nujol : 3320, 1775, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

10 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,88 (3H, t, J=7Hz),  
 1,1~1,9 (4H, m), 3,58 (2H, s ancho),  
 4,05 (2H, t, J=7Hz), 5,08 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
 6,44 (1H, s ancho), 7,18 (2H, s),  
 15 9,51 (1H, d, J=8Hz).

#### Ejemplo 16

(1) Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 -2-iso-butoxiiminoacético (isómero sin, 6,48 g), N,N-dime-  
 20 tilformamida (2,10 g), cloruro de fosforilo (4,40 g), te-  
 trahidrofurano (110 ml), 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de  
 4-nitrobencilo (8,23 g), acetona (16 ml), y agua (16 ml)  
 de una manera similar a la del Ejemplo 15-(1) para dar  
 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-iso-butoxiiminoacetamido  $\square$ -  
 -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin,  
 25 12,8 g).

I.R. ) Nujol : 3240, 3050, 1780, 1720, 1700,  
 máx.  
 1655  $\text{cm}^{-1}$

30 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,92 (6H, d, J=7Hz),  
 1,7~2,2 (1H, m), 3,67 (2H, s ancho),

1  
5  
3,91 (2H, d, J=7Hz), 5,21 (1H, d, J=5Hz); 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,67 (1H, t, J=4Hz), 7,37 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8Hz), 8,24 (2H, d, J=8Hz), 8,52 (1H, s), 9,68 (1H, d, J=9Hz), 12,58 (1H, s ancho).

(2) Se trataron 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 14,2 g), carbono con 10% de paladio (5,7 g), metanol (57 ml), tetrahidrofurano (142 ml), ácido acético (1 ml) y agua (10 ml) de un modo similar al del Ejemplo 15-(2) para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 4,25 g).

15  
I.R. ) Nujol : 3260, 1790, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx.  
R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,92 (6H, d, J=6Hz),  
1,6~2,3 (1H, m), 3,61 (2H, d, J=4Hz),  
20 3,91 (2H, d, J=6Hz), 5,14 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
6,50 (1H, t, J=5Hz), 7,40 (1H, s),  
8,56 (1H, s), 9,64 (1H, d, J=8Hz).

(3) Se trataron ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-iso-butoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 4,1 g), ácido clorhídrico concentrado (3,65 g) y metanol (61,5 ml) de un modo similar al del Ejemplo 15-(3) para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-butoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,4 g).

30  
16038 I.R. ) Nujol : 3330, 1780, 1665, 1630, 1545  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

1 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,89 (6H, d, J=7Hz),  
 1,6~2,2 (1H, m), 3,58 (2H, s ancho),  
 3,84 (2H, d, J=7Hz), 5,10 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz),  
 5 6,46 (1H, s ancho), 6,68 (1H, s),  
 7,20 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=9Hz).

Ejemplo 17

(1) Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 -2-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 0,9 g), N,N-di-  
 10 metilformamida (266 mg), cloruro de fosforilo (557 mg),  
 tetrahidrofurano (20 ml), 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de  
 4-nitrobencilo (1,05 g), acetona (3 ml) y agua (3 ml) de  
 un modo similar al del Ejemplo 15-(1) para dar 7-[2-(2-  
 -formamidotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido]-3-  
 15 -cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,69  
 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3260, 3170, 3070, 1785, 1725,  
 máx.  
 1700, 1655 cm<sup>-1</sup>

20 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,8~2,2 (10H, m),  
 3,66 (2H, s ancho), 4,10 (1H, m),  
 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,42 (2H, s),  
 5,95 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,66 (1H,  
 s ancho), 7,37 (1H, s), 7,70 (2H, d,  
 25 J=8Hz), 8,22 (2H, d, J=8Hz), 8,50  
 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=9Hz), 12,60  
 (1H, s ancho).

(2) Se trataron 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 -2-ciclohexiloxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de  
 30 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,0 g), carbono con 10% de

1 - paladio (0,8 g), metanol (8 ml), tetrahidrofurano (20 ml),  
 ácido acético (0,14 ml) y agua (1,4 ml) de un modo similar  
 al del Ejemplo 15-(2) para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,77 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3275, 3070, 1780, 1675  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,8~2,2 (10H, m),  
 3,62 (2H, s ancho), 4,12 (1H, m),  
 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd,  
 J=5Hz, 9Hz), 6,47 (1H, s ancho),  
 7,37 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,58  
 (1H, d, J=9Hz), 12,61 (1H, s ancho).

15 (3) Se trataron ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,72 g), metanol (10,8 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,61 g) de un modo similar al del Ejemplo 15-(3) para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,28 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3350, 1775, 1665, 1620, 1540  
 máx.  
 $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,8~2,2 (10H, m),  
 3,60 (2H, s ancho), 4,04 (1H, m),  
 5,09 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd,  
 J=5Hz, 9Hz), 6,45 (1H, t, J=4Hz),  
 6,67 (1H, s), 7,19 (2H, s), 9,48 (1H,  
 d, J=9Hz).

30

16038

1                    Ejemplo 18

5                    Se añadió cloruro de fosforilo (0,84 g) gota a  
gota a una suspensión agitada de ácido 2-(2-aminotiazol-4-  
-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin, 1,0 g), tetrahi-  
drofurano (10 ml) y agua (0,05 ml) a 5°C, y se agitó a la  
misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron a una  
solución trimetilsililacetamida (0,66 g), cloruro de fos-  
forilo (0,84 g) y N,N-dimetilformamida (0,45 g), y se agi-  
tó a 5°C durante 1 hora para preparar la solución de ácido  
10                    activado. Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida  
(4,0 g) a una suspensión de ácido 7-amino-3-cefem-4-carbo-  
xílico (0,88 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 40°C, y se  
agitó durante 30 minutos. Se añadió a la solución, toda de  
una vez, la solución de ácido activado obtenida arriba a  
15                    -20°C, y se agitó a 0°C durante 1 hora. Después de añadir  
agua (20 ml) a la solución resultante a -20°C, la solución  
se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio. Se añadió acetato de etilo a la solución, y se  
separó la capa acuosa. La solución se lavó con acetato de  
20                    etilo y éter diisopropílico por este orden, se ajustó a  
pH 5,0 y se trató con carbón vegetal activado. Después de  
ajustar la solución a pH 3,0, los precipitados se recogie-  
ron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre  
pentóxido de fósforo para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-  
25                    -4-il)-2-aliloxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin, 0,8 g).

I.R.                ) Nujol : 3300, 1780, 1660, 1630 cm<sup>-1</sup>  
                          máx.

R.M.N.            ∫ (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 3,67 (2H, d, J=4Hz),  
                          4,67 (2H, m), 5,17 (1H, d, J=5Hz),

1 5,25 (1H, m), 5,50 (1H, m), 5,90  
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,03 (1H, m),  
 6,55 (1H, m), 6,80 (1H, s), 7,50  
 (2H, m), 9,68 (1H, d, J=8Hz).

5 Ejemplo 19

Se añadió cloruro de fosforilo (1,4 g) gota a gota a una suspensión de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacético (isómero sin, 1,7 g) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura inferior a 7°C, y se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadieron a una solución cloruro de fosforilo (1,4 g), trimetilsililacetamida (1,3 g) y N,N-dimetilformamida (0,76 g), y se agitaron durante 20 minutos para preparar la solución de ácido activado. Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (7,8 g) a una suspensión de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (1,5 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y se agitó a 40°C durante 30 minutos. Se añadió a la solución, toda de una vez, la solución de ácido activado obtenida arriba a -20°C, y se agitó durante 30 minutos a 0°C. Después de añadir agua (20 ml) a la solución resultante a -20°C, la solución se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separó la capa acuosa, se lavó con acetato de etilo y éter diisopropílico por este orden, y se trató con carbón vegetal activado a pH 5,5. La solución se ajustó a pH 3,0, y los precipitados se recogieron por filtración y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,47 g).

30

I.R. ) Nujol : 3500, 3300, 1780, 1720, 1660,  
 máx.

16038

1

1630  $\text{cm}^{-1}$ 

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,48 (1H, m), 3,67  
 (2H, m), 4,80 (2H, d, J=2Hz), 5,17  
 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz,  
 8Hz), 6,55 (1H, m), 6,85 (1H, s),  
 7,33 (2H, m), 9,73 (1H, d, J=8Hz)

5

Ejemplo 20

10

15

20

25

(1) Se añadió N,N-dimetilformamida (3 gotas) a una suspensión de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacético (isómero sin, 23 g), en cloruro de tionilo (230 ml) y se agitó a 60°C durante 5 minutos. Después de concentrar la solución a vacío, se añadió benceno al residuo. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con benceno (30 ml) tres veces y con éter dietílico por este orden, para dar cloruro de 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetilo (isómero anti, 18 g). Por otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (46 g) a una suspensión de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (16,8 g) en cloruro de metileno (168 ml), y se agitó a 40°C durante 1 hora. Se añadió gradualmente a la suspensión cloruro de 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetilo (isómero anti, 13,6 g) entre -5 y 0°C, y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió agua (150 ml) a la solución resultante, y se agitó durante 15 minutos. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo a presión reducida para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero anti, 25,7 g).

30

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300 (ancho), 1780, 1730, máx.

16038

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

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,70 (2H, s ancho),  
 4,07 (3H, s), 5,19 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 9,57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6,00 (1H, dd,  
 $J=5\text{Hz}$ ,  $8\text{Hz}$ ), 5,30 (2H, s), 6,70 (1H,  
 t,  $J=4\text{Hz}$ ), 7,71, 8,25 (4H,  $A_2B_2$ ,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8,07 (1H, s), 8,50 (1H, s),  
 12,55 (1H, s ancho).

(2) Una suspensión de 7-[2-(2-formamidotiazol-  
 -4-il)-2-metoximinoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de  
 4-nitrobencilo (isómero anti, 4,2 g), carbono con 10% de  
 paladio (1,7 g), ácido acético (0,63 ml), agua (6,3 ml),  
 metanol (42 ml), y tetrahidrofurano (84 ml) se sometió a  
 reducción catalítica en una atmósfera de nitrógeno a la  
 temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separar  
 el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a  
 un volumen de aproximadamente 15 ml a presión reducida. Se  
 añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la so-  
 lución concentrada, y la solución se ajustó a pH 8,0 con  
 bicarbonato de sodio con agitación. La sustancia insoluble  
 se separó por filtración, y la capa acuosa se separó y se  
 lavó con acetato de etilo (50 ml). La solución se trató  
 con carbón vegetal activado, y se ajustó a pH 2,2 con ácido  
 clorhídrico al 10%, enfriando con hielo. Los precipitados  
 se recogieron por filtración y se lavaron con agua para  
 dar ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoximinoace-  
 tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 2,52 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300 (ancho), 1780, 1680,  
 máx. 1670, 1550  $\text{cm}^{-1}$

30

16038

1 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,63 (2H, s ancho),  
 4,08 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz),  
 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,55  
 (1H, t, J=4Hz), 8,09 (1H, s), 8,52  
 5 (1H, s), 9,46 (1H, d, J=8Hz)

(3) Una suspensión de ácido 7- $\square$ 2-(2-formamido-  
 tiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxíli-  
 co (isómero anti, 2,5 g), ácido clorhídrico concentrado  
 (2,5 ml) y metanol (38 ml) se agitó a la temperatura ambien-  
 10 te durante 2 horas. Después de tratar la solución resultan-  
 te con carbón vegetal activado, la solución se concentró  
 a vacío. El residuo se cristalizó con éter diisopropílico  
 (100 ml), y los precipitados se recogieron por filtración,  
 y se lavaron con éter diisopropílico (30 ml) para dar clor-  
 15 hidrato del ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiimino-  
 acetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 2,1 g).  
 Los cristales se añadieron a agua (20 ml) y se ajustaron a  
 pH 6,0 con bicarbonato de sodio. La solución se sometió a  
 cromatografía en columna sobre resina de adsorción no ióni-  
 20 ca "Diaion HP-20" (marca comercial: fabricada por Mitsubishi  
 Chemical Industries Ltd.) (75 ml) con éter diisopropílico  
 al 10%. El producto de elución se ajustó a pH 3,5 con áci-  
 do clorhídrico al 10%, y los precipitados se recogieron por  
 filtración y se secaron para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-  
 25 -4-il)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isó-  
 mero anti, 0,7 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3400 \sim 3200 \text{ (ancho), } 1770, \\ 1680, 1640, 1520 \text{ cm}^{-1}$

30

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,60 (2H, d, J=5Hz),

1 4,00 (3H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz),  
5,82 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48  
(1H, t, J=4Hz), 7,13 (2H, ancho),  
7,47 (1H, s), 9,42 (1H, d).

5 Ejemplo 21

(1) Se preparó el reactivo Vilsmeier a partir de N,N-dimetilformamida (0,4 g), y cloruro de fosforilo (0,86 g) de una manera usual. Después de suspender el reactivo en acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido 2-(2-formamido  
10 tiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacético (isómero sin, 1,3 g) a la suspensión agitada enfriando con hielo y con agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución se añadió a una solución de clorhidrato de 7-amino-3-cloro-3-  
15 lilacetamida (5,2 g) y acetato de etilo (40 ml) a -25°C, y se agitó entre -20 y -10°C durante 1,5 horas. Después de añadir agua a la solución resultante, la solución se extra-  
jo con acetato de etilo (60 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos se reunieron,  
20 se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio por este orden, y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico. Los precipitados se recogieron  
25 por filtración, se lavaron y se secaron para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,55 g).

I.R. ) Nujol : 3250 ~ 3150, 1780, 1730, 1690,  
máx. 1660, 1610, 1550, 1520 cm<sup>-1</sup>

30

16038

1 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,87 (3H, t, J=7Hz),  
 1,63 (1H, m), 3,88 (2H, q, J=17Hz),  
 3,97 (2H, q, J=7Hz), 5,30 (1H, d,  
 5 J=5Hz), 5,40 (2H, s), 5,92 (1H, dd,  
 J=5Hz, 8Hz), 7,33 (1H, s), 7,65  
 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz),  
 8,47 (1H, s), 9,70 (1H, d, J=8Hz),  
 12,40 (1H, s).

(2) Una suspensión de 7-[2-(2-formamidotiazol-4-  
 10 -il)-2-n-propoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxi-  
 lato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,4 g), carbono con  
 10% de paladio (1,0 g), metanol (24 ml), agua (3,6 ml) y  
 tetrahidrofurano (48 ml) se sometió a reducción catalítica  
 a la presión ordinaria a la temperatura ambiente. Después  
 15 de separar la sustancia insoluble por filtración, el fil-  
 trado se concentró a vacío. Se añadieron agua y acetato de  
 etilo al residuo, y se ajustó a pH 8 con una solución acu-  
 sa saturada de bicarbonato de sodio. La sustancia insolu-  
 ble se separó por filtración, y la capa acuosa se separó.  
 20 Se añadió acetato de etilo a la solución, se ajustó a pH  
 2,0 con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de eti-  
 lo. La solución en acetato de etilo y el extracto se reu-  
 nieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de clo-  
 ruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. La  
 25 solución se concentró a vacío, y el residuo se trituroó con  
 éter dietílico y se recogió por filtración para dar ácido  
 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido]-  
 -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,6 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300 ~ 3150, 1780, 1720, 1685,  
 máx. 1650, 1540 cm<sup>-1</sup>

30

1 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,93 (3H, t, J=7Hz),  
 1,72 (1H, m), 3,88 (2H, q, J=18Hz),  
 4,08 (2H, q, J=7Hz), 5,33 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
 5 7,43 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,73  
 (1H, d, J=8Hz).

(3) Una suspensión de ácido 7-[2-(2-formamido-  
 tiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-  
 -carboxílico (isómero sin, 1,5 g), ácido clorhídrico con-  
 10 centrado (0,7 ml) y metanol (30 ml) se agitó a la tempera-  
 tura ambiente durante 1,5 horas. Después de separar el me-  
 tanol de la solución resultante a vacío, se añadió agua  
 (30 ml) al residuo. Después de ajustar la solución a pH  
 7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de so-  
 15 dio, la sustancia insoluble se separó por filtración. El  
 filtrado se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico al 10%. Los  
 precipitados se recogieron por filtración y se secaron so-  
 bre pentóxido de fósforo para dar ácido 7-[2-(2-aminotia-  
 zol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-car-  
 20 boxílico (isómero sin, 0,6 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3300, 1780, 1670, 1630,$   
 $1530 \text{ cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,92 (3H, t, J=7Hz),  
 1,67 (1H, m), 3,70 (2H, q, J=18Hz),  
 4,00 (2H, q, J=7Hz), 5,25 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
 6,75 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 22

30 Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-he-

1 xiloxiiminoacético (isómero sin, 3 g), agua (0,15 g), clo-  
 ruro de fosforilo (3,8 g), trimetilsililacetamida (10,7 g),  
 N,N-dimetilformamida (1,0 g), tetrahidrofurano (50 ml), y  
 5 ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (2,0 g) de un modo si-  
 milar al del Ejemplo 18 para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-  
 -4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin, 1,1 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1760, 1640, 1600  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

10 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,88 (3H, m), 1,1 ~  
 ~ 1,9 (8H, m), 3,60 (2H, m), 4,06  
 (2H, t, J=6Hz), 5,10 (1H, d, J=5Hz),  
 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,46 (1H,  
 m), 6,70 (1H, s), 7,26 (2H, m), 9,56  
 15 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo 23

Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-  
 -propargiloxiiminoacético (isómero sin, 0,506 g), N,N-di-  
 metilformamida (0,161 g), cloruro de fosforilo (0,337 g) y  
 20 acetato de etilo (7,9 ml) de un modo similar al del Ejemplo  
 15-(1) para dar la solución de ácido activado. Por otra  
 parte, se añadieron trimetilsililacetamida (1,85 g) y bis-  
 (trimetilsilil)acetamida (1,60 g) a una suspensión de 7-am-  
 no-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,703  
 25 g) en acetato de etilo (10 ml) y se agitó a la temperatura  
 ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución la solu-  
 ción de ácido activado obtenida arriba a  $-10^{\circ}\text{C}$ , toda de una  
 vez, y se agitó a la misma temperatura durante una hora.  
 Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) a la  
 30 solución. Se separó la capa orgánica, se lavó con una so-

1 -lución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (8 ml) y una  
 solución acuosa de cloruro de sodio (15 ml), y se secó so-  
 bre sulfato de magnesio. Después de concentrar la solución  
 a vacío, el residuo se pulverizó con éter dietílico y los  
 5 precipitados se recogieron por filtración para dar 7-[2-  
 -(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido]-3-  
 -hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero  
 sin, 0,71 g).

10 I.R. ) Nujol : 3270, 1770, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,39 (1H, m), 3,63  
 (2H, s ancho), 4,90 (2H, s ancho),  
 5,23 - 5,90 (4H, m), 7,57 (1H, s),  
 7,83 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,40 (2H, d,  
 15  $J=9\text{Hz}$ ), 8,67 (1H, s), 9,80 (1H, d,  
 $J=8\text{Hz}$ ), 12,83 (1H, s ancho).

#### Ejemplo 24

Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-  
 -propoxiiminoacético (isómero sin, 0,515 g), N,N-dimetil-  
 20 formamida (0,161 g), cloruro de fosforilo (0,337 g) y ace-  
 tato de etilo (7,9 ml) de un modo similar al del Ejemplo  
 15-(1) para dar la solución de ácido activado. Por otra  
 parte, se añadieron trimetilsililacetamida (1,85 g) y bis-  
 (trimetilsilil)acetamida (1,60 g) a una suspensión de 7-am-  
 25 no-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,703  
 g) en acetato de etilo (10 ml), y se agitó a la temperatu-  
 ra ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución la so-  
 lución de ácido activado obtenida arriba a  $-10^\circ\text{C}$ , toda de  
 una vez, y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora.  
 30 A la solución resultante se añadieron agua (20 ml) y ace-

1 -tato de etilo (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó  
 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio  
 (8 ml) y agua (14 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio.  
 Después de concentrar la solución a vacío, el residuo se  
 5 pulverizó con éter dietílico, y los precipitados se reco-  
 gieron por filtración para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-  
 -il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxi-  
 lato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 0,75 g).

I.R. ) Nujol : 3250, 1765, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

10

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,90 (3H, t, J=8Hz),  
 1,67 (2H, m), 3,40 (2H, AB-q, J=20Hz),  
 4,08 (2H, q, J=8Hz), 5,03 - 5,83 (4H,  
 m), 7,40 (1H, s), 7,70 (2H, d, J=9Hz),  
 15 8,27 (2H, d, J=9Hz), 8,53 (1H, s);  
 9,50 (1H, d, J=8Hz), 12,60 (1H, s an-  
 cho).

#### Ejemplo 25

Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-  
 20 -isobutoxiiminoacético (isómero sin, 0,54 g), N,N-dimetil-  
 formamida (0,16 g), cloruro de fosforilo (0,34 g) y aceta-  
 to de etilo (10 ml) de una manera similar a la del Ejemplo  
 15-(1) para dar la solución de ácido activado. Por otra  
 parte, se añadieron trimetilsililacetamida (1,85 g) y bis-  
 25 (trimetilsilil)acetamida (1,62 g) a una suspensión de 7-am-  
 no-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,7  
 g) en acetato de etilo (10 ml) y se agitó a 40°C durante  
 30 minutos. La solución de ácido activado obtenida arriba  
 se añadió a la solución a -20°C, toda de una vez, y se agi-  
 30 tó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua

1 (10 ml) a la solución resultante, y la capa orgánica se se-  
paró, se lavó con agua, con una solución acuosa de bicarbo-  
nato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro  
de sodio, y luego se secó. Después de concentrar la solución  
5 a vacío, el residuo se pulverizó con éter diisopropílico.  
Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron  
con éter diisopropílico y se secaron para dar 7-[2-(2-for-  
mamidotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetamido]-3-hidroxi-3-  
-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,09  
10 g).

I.R. ) Nujol : 3250, 3050, 1750, 1650, 1610  
máx.  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,97 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ),  
15 2,0 (1H, m), 3,60 (2H, AB-q,  $J=18\text{Hz}$ ),  
3,95 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 5,1-5,8 (4H,  
m), 7,53 (1H, s), 7,63 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
8,18 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8,58 (1H, s),  
9,47 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 12,77 (1H, s  
20 ancho).

#### Ejemplo 26

Se hicieron reaccionar N,N-dimetilformamida  
(0,114 g), cloruro de fosforilo (0,240 g) y acetato de eti-  
lo (0,5 ml) de un modo convencional para dar un reactivo  
25 Vilsmeier. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y ácido 2-  
-(2-formamidotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacético (isómero sin,  
0,35 g) a la misma temperatura durante 30 minutos para dar  
la solución de ácido activado. Por otra parte, se añadieron  
trimetilsililacetamida (1,31 g) y bis(trimetilsilil)aceta-  
30 mida (1,14 g) a una suspensión de 7-amino-3-hidroxi-3-cefem-

1 --4-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,50 g) en acetato de etilo (7,5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió a la solución la solución de ácido activado obtenida arriba, toda de una vez, a  $-10^{\circ}\text{C}$ , y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (15 ml) a la solución resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se pulverizó con éter dietílico, y los precipitados se recogieron por filtración para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 0,634 g).

15

I.R.  $\nu$  Nujol : 3220, 1760, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,24 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ ),  
3,36 (2H, AB-q,  $J=20\text{Hz}$ ), 4,15 (2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 5,10 - 5,60 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,65 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,22 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,48 (1H, s), 9,52 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12,58 (1H, s ancho).

20

#### Ejemplo 27

(1) Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 4,14 g), 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (4,5 g), N,N-dimetilformamida (1,41 g), cloruro de fosforilo (2,96 g), tetrahidrofurano (72 ml), acetona (15 ml) y agua (15 ml) de un modo similar al del Ejemplo 15-(1) para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetamido]-3-cefem-4-

30

1 -carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 8,1 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3240, 3050, 1780, 1730, 1655$   
 $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6 - 2,0 (9H, m),  
 3,66 (2H, s), 4,10 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
 5,19 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,42 (2H, s),  
 5,95 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}, 8\text{Hz}$ ), 6,16 (1H,  
 10 s ancho), 7,38 (1H, s), 7,72 (2H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8,26 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,54  
 (1H, s), 9,69 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12,69  
 (1H, s ancho).

(2) Se trataron 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-  
 -pentiloxiiminoacetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3$ -cefem-4-carboxilato de 4-ni-  
 15 trobencilo (isómero sin, 8 g), carbono con 10% de paladio  
 (3,6 g), metanol (36 ml), tetrahidrofurano (90 ml), ácido  
 acético (0,63 g) y agua (6,3 ml) de un modo similar al del  
 Ejemplo 15-(2) para dar ácido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2$ -(2-formamidotiazol-4-  
 -il)-2-pentiloxiiminoacetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 3$ -cefem-4-carboxílico (isó-  
 20 mero sin, 3,4 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3275, 3075, 1795, 1700, 1660, 1630$   
 $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6 - 2,0 (9H, m),  
 3,60 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ), 4,12 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 5,14 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,87  
 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}, 9\text{Hz}$ ), 6,49 (1H, t,  
 $J=3\text{Hz}$ ), 7,40 (1H, s), 8,53 (1H, s),  
 9,64 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 12,68 (1H, s).

30 (3) Se trataron ácido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2$ -(2-formamidotiazol-4-

1 -il)-2-pentiloxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin, 3,3 g), ácido clorhídrico concentrado (2,80  
 g), tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (50 ml) de un modo  
 similar al del Ejemplo 15-(3) para dar ácido 7-2-(2-amino  
 5 tiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxí-  
 lico (isómero sin, 2,3 g).

I.R. ) Nujol : 3300, 1775, 1650, 1540  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6-2,0 (9H, m), 3,56  
 10 (2H, d, J=2Hz), 4,03 (2H, t, J=6Hz),  
 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,81 (1H, dd,  
 J=5Hz, 8Hz), 6,46 (1H, t, J=4Hz),  
 6,69 (1H, s), 7,20 (2H, s), 9,15 (1H,  
 d, J=8Hz).

15 Ejemplo 28

(1) Se añadieron trietilamina (3,41 g), N,N-dime-  
 tilfenilamina (10,3 g) y trimetilclorosilano (5,64 g) a una  
 solución agitada de ácido 7-fenilacetamido-3-tosiloxi-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (15 g) en cloruro de metileno (150 ml)  
 20 a la temperatura ambiente por este orden, y la solución se  
 agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió  
 pentacloruro de fósforo (7,03 g) a la solución a  $-35^{\circ}\text{C}$ , y  
 se agitó entre  $-25$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Se añadió me-  
 25 tanol (61 ml) a la solución y se agitó a la misma tempera-  
 tura durante 40 minutos. Se añadió agua a la solución re-  
 sultante (50 ml) entre  $-20$  y  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se separó la capa orgá-  
 nica y se lavó con agua dos veces. Se reunieron la capa  
 acuosa y los lavados, y se lavaron con cloruro de metileno  
 dos veces y con éter dietílico, por este orden. Después de  
 30 ajustar la solución a pH 4,7 con hidróxido de sodio acuoso

1 al 10% con enfriamiento, los precipitados se recogieron  
 por filtración, se lavaron con agua, acetona y éter dieti-  
 lico por este orden, y se secaron luego sobre pentóxido de  
 fósforo para dar ácido 7-amino-3-tosiloxi-3-cefem-4-carbo-  
 5 xílico (5,01 g), p.f. 172°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3210, 1800, 1653, 1620  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$ , ppm): 2,45 (3H, s),  
 3,51 (2H, q,  $J=18\text{Hz}$ ), 5,08 (1H, d,  
 10  $J=5\text{Hz}$ ), 5,51 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7,48  
 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,84 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

(2) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-  
 -metoximinoacético (isómero sin, 0,76 g), N,N-dimetilfor-  
 mamida (0,33 g), cloruro de fosforilo (1,46 g), trimetilsililacetamida (0,5 g) y acetato de etilo (10 ml) para dar  
 15 la solución de ácido activado de un modo convencional. Por  
 otra parte, se añadió trimetilsililacetamida (2,7 g) a una  
 suspensión de ácido 7-amino-3-tosiloxi-3-cefem-4-carboxíli-  
 co (1,0 g) en acetato de etilo (15 ml) y se agitó a la tem-  
 20 peratura ambiente. Se añadió a la solución la solución de  
 ácido activado obtenida arriba entre  $-15^\circ\text{C}$ , toda de una vez,  
 y se agitó entre  $-5$  y  $5^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Después de en-  
 friar la solución resultante a  $-20^\circ\text{C}$ , se añadió agua (30  
 ml) a la solución enfriada y se ajustó a pH 6,5 con una so-  
 25 lución acuosa de bicarbonato de sodio. La sustancia insolu-  
 ble se separó por filtración. La capa acuosa se separó y se  
 ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico. Los precipitados se  
 recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 7-[2-  
 -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximinoacetamido]-3-tosiloxi-  
 30 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,0 g).

1

I.R. ) Nujol : 3350, 1780, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

5

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 2,17 (3H, s), 3,71  
 (2H, m), 3,92 (3H, s), 5,32 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
 6,82 (1H, s), 7,50 (2H, d, J=8Hz),  
 7,92 (2H, d, J=8Hz), 9,73 (1H, d,  
 J=8Hz).

Ejemplo 29

10

(1) Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 -2-etoxicarbonilmetoxiiminoacético (isómero sin, 1,35 g),  
 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (1,54 g);  
 N,N-dimetilformamida (393 mg), cloruro de fosforilo (825  
 mg), tetrahidrofurano (21,2 ml), acetona (3,9 ml) y agua  
 (3,9 ml) de un modo similar al del Ejemplo 15-(1) para dar  
 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiimino-  
 acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isóme-  
 ro sin, 2,52 g).

15

20

I.R. ) Nujol : 3250, 1790, 1730, 1690, 1640  
 máx.  $\text{cm}^{-1}$

25

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 1,23 (3H, t, J=7Hz),  
 3,66 (2H, s), 4,13 (2H, q, J=7Hz),  
 4,74 (2H, s), 5,22 (1H, d, J=5Hz),  
 5,42 (2H, s), 5,98 (1H, dd, J=5Hz,  
 9Hz), 6,49 (1H, s ancho), 7,43 (1H,  
 s), 7,71 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H,  
 d, J=9Hz), 8,52 (1H, s), 9,68 (1H,  
 d, J=9Hz), 12,66 (1H, s).

30

(2) Se trataron 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-

1 -etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato  
 de 4-nitrobencilo (isómero sin; 2,52 g), carbono con 10%  
 de paladio (1,3 g), etanol (13 ml), tetrahidrofurano (25  
 ml), ácido acético (0,22 ml) y agua (2,2 ml) de un modo si-  
 5 milar al del Ejemplo 15-(2) para dar ácido 7-2-(2-forma-  
 midotiazol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido 7-3-  
 -cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,4 g).

I.R. ) Nujol : 3250, 3060, 1780, 1750, 1690,  
 máx. 1660  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,23 (3H, t, J=7Hz),  
 3,61 (2H, s ancho), 4,15 (2H, q, J=7Hz),  
 4,73 (2H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz),  
 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H,  
 15 s ancho), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s),  
 9,62 (1H, d, J=9Hz), 12,58 (1H, s).

15

(3) Una solución de ácido 7-2-(2-formamidotia-  
 zol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-  
 -carboxílico (isómero sin, 0,35 g), ácido clorhídrico con-  
 20 centrado (0,39 g), etanol (5,3 ml) y tetrahidrofurano (8  
 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 4,5 horas.  
 Después de concentrar la solución resultante a vacío, se  
 disolvió el residuo en una solución acuosa de bicarbonato  
 de sodio, se trató con carbón vegetal activado y se filtró.  
 25 El filtrado se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al  
 10% bajo enfriamiento con hielo. Se recogieron los preci-  
 pitados por filtración, se lavaron con agua y se secaron  
 para dar ácido 7-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxicarbonil-  
 metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,  
 30 0,1 g).

30

16038

1 I.R. ) Nujol : 3250, 3050, 1775, 1720, 1660,  
máx.  
1630, 1550  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,21 (3H, t, J=7Hz),  
3,59 (2H, s), 4,14 (2H, q, J=7Hz),  
4,66 (2H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz),  
5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H,  
s ancho), 6,78 (1H, s), 7,23 (2H, s),  
9,52 (1H, d, J=8Hz).

10 Ejemplo 30

(1) Se preparó el reactivo Vilsmeier a partir de N,N-dimetilformamida (0,32 g) y cloruro de fosforilo (0,67 g) de un modo convencional. Después de suspender el reactivo en acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acético (isómero sin, 1,2 g) a la suspensión agitada bajo enfriamiento con hielo y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió la solución a una solución de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (0,8 g) y trimetilsililacetamida (4,2 g) en acetato de etilo (20 ml) a  $-25^{\circ}\text{C}$ , y se agitó entre  $-20$  y  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución resultante, y se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Se añadió agua al extracto combinado y se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó luego la capa acuosa. Se añadió acetato de etilo a la capa acuosa, se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico y se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos se reunieron, se lavaron con una solu

1 -ción acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre  
 sulfato de magnesio. Después de concentrar la solución a  
 vacío, el residuo se trituroó con éter dietílico, y los pre-  
 cipitados se recogieron por filtración y se secaron para  
 5 dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoro-  
 etoximino)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,  
 1,55 g).

I.R. ) Nujol : 3250, 1790, 1690, 1660, 1630,  
 máx. 1605, 1580, 1550  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 3,67 (2H, s ancho),  
 4,78 (2H, q, J=8,5Hz), 5,17 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
 6,53 (1H, t, J=4Hz), 7,52 (1H, s);  
 15 8,57 (1H, s), 9,83 (1H, d, J=8Hz),  
 12,67 (1H, s ancho).

(2) Una suspensión de ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamido-  
 tiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoximino)acetamido]-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (isómero sin, 1,5 g), ácido clorhídrico  
 20 concentrado (1,3 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol  
 (30 ml) se trató de una manera similar a la del Ejemplo  
 21-(3) para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2,2,2-  
 -trifluoroetoximino)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin, 1,1 g).

25

I.R. ) Nujol : 3450, 3300, 1780, 1660, 1625,  
 máx. 1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 3,60 (2H, s ancho),  
 4,70 (2H, q, J=8,5Hz), 5,13 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),

30

16038

1 6,52 (1H, t, J=4Hz), 6,87 (1H, s),  
9,80 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 31

5 (1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-  
-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acético (isómero sin, 3,47 g),  
N,N-dimetilformamida (1,1 g) y cloruro de fosforilo (2,3 g)  
en acetato de etilo (35 ml), y una solución de ácido 7-ami-  
no-3-cefem-4-carboxílico (2,5 g) y bis(trimetilsilil)aceta-  
mida (12,7 g) en acetato de etilo (25 ml) se trataron de un  
10 modo similar al del Ejemplo 15-(1) para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-  
-formamidotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetamido- $\sphericalangle$ -3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,85 g).

I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3250, 3050, 1780, 1695, 1685,$   
15  $1655, 1625 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 3,62 (2H, d, J=4Hz)  
3,86 (2H, t, J=6Hz), 4,37 (2H, t,  
J=6Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,90  
20 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,52 (1H, t,  
J=4Hz), 7,50 (1H, s), 8,53 (1H, s),  
9,68 (1H, d, J=9Hz), 12,72 (1H, s  
ancho).

25 (2) Se trataron ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamidotiazol-4-  
-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetamido- $\sphericalangle$ -3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin, 1,8 g), ácido clorhídrico concentrado (1,6 g),  
metanol (27 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) de un modo simi-  
lar al del Ejemplo 15-(3) para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-aminotia-  
zol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetamido- $\sphericalangle$ -3-cefem-4-carbo-  
xílico (isómero sin, 1,4 g).

30 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3440, 3300, 3070, 1780, 1660,$

1

1625, 1555  $\text{cm}^{-1}$ 

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,60 (2H, s), 3,80  
 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4,30 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
 5,10 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,83 (1H, dd,  
 5  
 $J=5\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 6,47 (1H, s), 6,78 (1H,  
 s), 7,24 (2H, s), 9,58 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

Ejemplo 32

(1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-  
 -4-il)-2-(terc.butoxicarbonilmetoxiimino)acético (isómero  
 10 sin, 3,2 g), N,N-dimetilformamida (0,852 g) y cloruro de  
 fosforilo (1,79 g) en acetato de etilo (34 ml) y una solu-  
 ción de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (1,95 g) y bis-  
 (trimetilsilil)acetamida (9,9 g) en acetato de etilo (19,5  
 15 ml) se trataron de un modo similar al del Ejemplo 15-(1) pa-  
 ra dar ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(terc.butoxi-  
 carbonilmetoxiimino)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
 merò sin, 2,9 g).

20

I.R.  $\nu$  Nujol : 3260, 3180, 3060, 1785, 1730,  
 máx.  
 1690, 1640  $\text{cm}^{-1}$

25

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 1,44 (9H, s), 3,63  
 (2H, s), 4,62 (2H, s), 5,12 (1H, d,  
 $J=5\text{Hz}$ ), 5,87 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ),  
 6,48 (1H, s ancho), 7,42 (1H, s),  
 8,50 (1H, s), 9,57 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
 12,62 (1H, s ancho).

30

(2) Una mezcla de ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-  
 -4-il)-2-(terc.butoxicarbonilmetoxiimino)acetamido]-3-ce-  
 fem-4-carboxílico (isómero sin, 2,8 g), anisol (2,8 ml) y  
 ácido trifluoroacético (11,2 ml) se agitó a la temperatura

16038

1 ambiente durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y  
 agua a la solución resultante y se ajustaron a pH 7,0 con  
 bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó, y la capa  
 de acetato de etilo se extrajo con agua. Los extractos acu-  
 5 sos se reunieron, se lavaron con acetato de etilo y éter  
 dietílico por este orden, y luego se ajustaron a pH 2,0 con  
 ácido clorhídrico al 10%, enfriando con hielo. Los preci-  
 pitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua  
 y se secaron para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 10 -2-carboximetoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico  
 (isómero sin, 1,43 g).

I.R.  $\int$  Nujol : 3270, 3120, 3070, 1760, 1720,  
 máx.  
 1690, 1660, 1620  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,60 (2H, s), 4,53  
 (2H, s), 5,11 (1H, d, J=5Hz), 5,38  
 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, t,  
 J=4Hz), 7,44 (1H, s), 8,52 (1H, s),  
 9,59 (1H, d, J=9Hz), 12,64 (1H, s an-  
 20 cho)

(3) Una mezcla de ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-  
 -4-il)-2-carboximetoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxíli-  
 co (isómero sin, 1,35 g), ácido clorhídrico concentrado  
 (3,926 g), metanol (20 ml), agua (10 ml), y tetrahidrofura-  
 25 no (40 ml) se agitó a 30°C durante 6 horas. La solución re-  
 sultante se concentró a vacío con objeto de evaporar el me-  
 tanol, y la solución acuosa obtenida se ajustó a pH 4,2 con  
 solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La solución  
 se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 10%. Los preci-  
 30 pitados se recogieron por filtración y se secaron para dar

1 -ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-carboximetoxiiminoaceta-  
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,8 g).

I.R. ) Nujol : 3300 (ancho), 3200 (ancho),  
 máx. 1775, 1670, 1635  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,64 (2H, s), 4,64  
 (2H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,86  
 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 6,49 (1H, t, J=4Hz), 6,82 (1H, s), 7,33 (2H, s),  
 9,57 (1H, d, J=9Hz).

10 Ejemplo 33

(1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-  
 -4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acético (isómero sin,  
 0,9 g), N,N-dimetilformamida (0,24 g) y cloruro de fosfori-  
 15 lo (0,5 g) en acetato de etilo (10 ml) y una solución de  
 clorhidrato de 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-  
 -nitrobencilo (1,23 g) y trimetilsililacetamida (2,8 g) en  
 acetato de etilo (20 ml) se trataron de un modo similar al  
 del Ejemplo 21-(1) para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 20 -2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-  
 -4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,9 g).

I.R. ) Nujol : 3250, 1790, 1740, 1700, 1660,  
 máx. 1610, 1530  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,92 (2H, q, J=17Hz),  
 4,77 (2H, q, J=8,5Hz), 5,35 (1H, d,  
 J=5Hz), 5,48 (2H, s), 5,95 (1H, dd,  
 J=5Hz, 8Hz), 7,50 (1H, s), 7,70 (2H,  
 d, J=9Hz), 8,27 (2H, d, J=9Hz), 8,53  
 30 (1H, s), 9,92 (1H, d, J=8Hz), 12,67

1

(1H, s ancho).

5

(2) Una suspensión de 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,8 g) y carbono con 10% de paladio (0,9 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se trató de un modo similar al del Ejemplo 21-(2) para dar ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,0 g).

10

I.R. ) Nujol : 3250, 1780, 1690, 1655, 1530  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

15

R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 3,86 (2H, q, J=17Hz),  
4,80 (2H, q, J=8,5Hz), 5,33 (1H, d,  
J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),  
7,53 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,93 (1H,  
d, J=8Hz), 12,70 (1H, s ancho).

20

(3) Se trataron ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,7 g), ácido clorhídrico concentrado (0,43 ml) y metanol (16 ml) de un modo similar al del Ejemplo 21-(3) para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,65 g).

25

I.R. ) Nujol : 3320, 3150, 1775, 1720, 1660,  
máx.  
1645, 1600, 1545 cm<sup>-1</sup>

30

R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 3,87 (2H, q, J=18Hz),  
4,80 (2H, q, J=8,5Hz), 5,30 (1H, d,  
J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz),

7,05 (1H, s), 10,00 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 34

(1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacético (isómero sin, 1,5 g), N,N-dimetilformamida (440 mg) y cloruro de fosforilo (920 mg) en acetato de etilo (12 ml) y una solución de 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (2,03 g), trimetilsililacetamida (7 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (2 ml) en acetato de etilo (25 ml) se trataron de un modo similar al del Ejemplo 21-(1) para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,8 g), polvo amarillo.

I.R. ) Nujol : 3200-3250, 1780, 1730, 1690, máx.  
1655, 1605, 1530, 1350  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,90 (3H, m),  
1,2-1,6 (4H, m), 3,88 (2H, AB-q, J=19Hz), 4,0-4,2 (2H, m), 5,32 (1H, d, J=4Hz), 5,44 (2H, s), 5,92 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 7,36 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8Hz), 8,22 (2H, d, J=8Hz), 8,50 (1H, s), 9,72 (1H, d, J=8Hz), 12,56 (1H, s).

(2) Una mezcla de 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,7 g), carbono con 10% de paladio (1,3 g), agua (4 ml), ácido acético (0,4 ml), metanol (27 ml) y tetrahidrofurano (54 ml) se trató de un modo similar al del Ejemplo 21-(2) para dar ácido 7-[2-(2-

1 --formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,4 g), polvo amarillo  
pálido.

5 I.R. ) Nujol : 3250, 2400-2600, 1780, 1700,  
máx.  
1690, 1650, 1610  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,90 (3H, m), 1,2-  
-1,70 (4H, m), 3,88 (2H, ABq,  
J=19Hz), 4,0-4,25 (2H, m), 5,32  
10 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H, d,d, J=5Hz,  
9Hz), 7,42 (1H, s), 8,50 (1H, s),  
9,73 (1H, d, J=8Hz), 12,60 (1H, s).

(3) Una mezcla de ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamidotiazol-  
-4-il)-2-butoxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxí-  
15 lico (isómero sin, 1,3 g), ácido clorhídrico concentrado  
(1,3 ml) y metanol (20 ml) se trató de un modo similar al  
del Ejemplo 21-(3) para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-aminotiazol-4-  
-il)-2-butoxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxíli-  
co (isómero sin, 1,2 g), polvo amarillo pálido.

20 I.R. ) Nujol : 3300, 2500-2600, 1785, 1730,  
máx.  
1655, 1630  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,90 (3H, m),  
1,2-1,75 (4H, m), 3,88 (2H, AB-q,  
25 J=19Hz), 5,17 (2H, m), 5,33 (1H, d,  
J=5Hz), 5,83 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz),  
6,93 (1H, s), 9,50 (2H, s ancho),  
9,85 (1H, d, J=8Hz).

### Ejemplo 35

30 (1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-

1 -4-il)-2-butoxiiminoacético (isómero sin, 1,09 g), N,N-dime-  
 2 tilformamida (322 mg) y cloruro de fosforilo (675 mg) en  
 acetato de etilo (9,2 ml) y una solución de clorhidrato de  
 3 7-amino-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
 5 (1,5 g), trimetilsililacetamida (5 g) y bis(trimetilsilil)-  
 acetamida (2 ml) en acetato de etilo (30 ml) se trataron de  
 un modo similar al del Ejemplo 3-(1) para dar 7- $\square$ 2-(2-for-  
 mamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-ce-  
 fem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,8 g).

10

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 3220, 1770, 1715, 1690,  
 máx. 1650, 1610, 1540, 1350  $\text{cm}^{-1}$

15

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,90 (3H, m), 1,2-1,7  
 (4H, m), 3,72 (2H, s ancho), 3,96  
 (3H, s), 4,10 (2H, m), 5,22 (1H, d,  
 J=4Hz), 5,32 (2H, s), 5,75 (1H, d,d,  
 J=4Hz, 8Hz), 7,43 (1H, s), 7,64 (2H,  
 d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,48  
 (1H, s), 9,56 (1H, d, J=8Hz), 12,59  
 20 --(1H, s)

20

25

(2) Una mezcla de 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
 -2-butoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de  
 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,7 g), carbono con 10% de pa-  
 ladio (1 g), agua (3 ml), ácido acético (0,3 ml), metanol  
 (20 ml) y tetrahidrofurano (35 ml) se trató de un modo si-  
 milar al del Ejemplo 15-(2) para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-formami-  
 dotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-  
 -carboxílico (isómero sin, 1 g), polvo amarillo.

30

I.R.  $\nu$  Nujol : 3200-3250, 2600, 1775, 1700,  
 máx. 1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$

16038

1 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 1,0 (3H, m), 1,2-  
-1,75 (4H, m), 3,67 (2H, s ancho),  
3,86 (3H, s), 4,0-4,3 (2H, m),  
5,23 (1H, d, J=4Hz), 5,68 (1H, d,d,  
5 J=4Hz, 8Hz), 7,50 (1H, s), 8,58  
(1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

(3) Una mezcla de ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamidotiazol-  
-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxi-  
lico (isómero sin, 0,9 g), ácido clorhídrico concentrado  
10 (0,8 ml) y metanol (13,5 ml) se trató de un modo similar al  
del Ejemplo 15-(3) para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-aminotiazol-4-  
-il)-2-butoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxili-  
co (isómero sin, 0,4 g), polvo blanco amarillento.

15 I.R.  $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3200-3300, 2600, 1770, 1705, \\ 1670, 1620 \text{ cm}^{-1}$

20 R.M.N.  $\delta$  (SODM-d<sub>6</sub>, ppm) : 0,90 (3H, m), 1,2-  
-1,65 (4H, m), 3,60 (2H, s), 3,96  
(3H, s), 4,0-4,16 (2H, m), 5,12 (1H,  
d, J=4Hz), 5,55 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz),  
6,80 (1H, s), 7,2-7,6 (2H, s ancho),  
9,50 (1H, d, J=8Hz).

#### Ejemplo 36

25 (1) Se disolvió 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de  
4-nitrobencilo (5 g) en una solución de trimetilsililaceta-  
mida (13,8 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (10 ml) en ace-  
tato de etilo seco (50 ml) y se agitó a 45°C durante 1,5 ho-  
ras. Una solución de bromo (2,88 g) en cloruro de metileno  
(7 ml) se añadió gota a gota a una solución de dicetena  
30 (1,5 g) en cloruro de metileno (7 ml) a -40°C durante 20

1 minutos y se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. La solución ob-  
 5 tenida así se añadió gota a gota a la solución anterior de  
 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo con enfria-  
 miento a  $-15^{\circ}\text{C}$  y se agitó luego a la misma temperatura du-  
 10 rante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la solución re-  
 sultante y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de  
 acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato  
 de magnesio y se concentró a presión reducida para dar  
 7-[2-(2-bromoacetil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de  
 4-nitrobencilo (6,15 g), producto aceitoso.

I.R. ) Nujol : 1780, 1740, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,62 (2H, s ancho),  
 4,37 (2H, s), 5,08 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 15 5,40 (2H, s), 5,77 - 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,  
 $J=8\text{Hz}$ ).

(2) Se suspendió 7-[2-(2-bromoacetil)acetamido]-  
 20 -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (8,40 g) en una  
 mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y agua (30 ml). Se aña-  
 dieron a la suspensión ácido acético (50 ml) y una solu-  
 ción de nitrito de sodio (1,20 g) en agua (15 ml) enfrian-  
 do con hielo, y se agitó entre  $20$  y  $22^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas.  
 25 La solución resultante se vertió en mezcla de agua y hielo  
 (300 ml) y se agitó durante 20 minutos. La sustancia que  
 precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua, se  
 secó y se recristalizó después en acetato de etilo para  
 30 dar 7-[2-(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-ce-  
 fem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 3,1 g),

1 - p.f. 153 a 162°C.

I.R.  $\nu$  Nujol : 3250, 1780, 1720, 1705, 1650,  
 máx. 1610, 1600 (inflexión), 1550,  
 1520  $\text{cm}^{-1}$

5

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,67 (2H, d,  $J=4\text{Hz}$ ),  
 4,63 (1,5H, s), 4,88 (0,5H, s), 5,18  
 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,45 (2H, s), 5,93  
 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 6,72 (1H, t,  
 10  $J=4\text{Hz}$ ), 7,73 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,28  
 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 9,38 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  
 11,27 (1H, s).

15

(3) Una solución de diazometano en éter dietílico se añadió poco a poco a una solución de 7- $\square$ 2-(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (0,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo hasta que terminó la reacción, y se añadió luego ácido acético a la solución resultante para descomponer el exceso de diazometano. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el producto espumoso consistente en 7- $\square$ 2-(2-bromoacetil)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 0,9 g).

20

25

(4) Se añadió tiourea (0,14 g) a una solución de 7- $\square$ 2-(2-bromoacetil)-2-metoxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 0,8 g) en etanol (20 ml) y agua (5 ml), y se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo agua y acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo,

30

1 - se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se  
 concentró a presión reducida para dar el producto bruto  
 (0,6 g). Se purificó el producto por cromatografía en co-  
 5 lumna sobre gel de sílice (eluyente: benceno y acetato de  
 etilo (8:2)) para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxi-  
 iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
 (isómero sin: 0,21 g), p.f. 165 a 170°C (descomposición).

I.R. ) Nujol : 3350-3200, 1770, 1720, 1665,  
 máx. 1615, 1515  $\text{cm}^{-1}$

10

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,60 (2H, s ancho);  
 3,81 (3H, s), 5,12 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ),  
 5,36 (2H, s), 5,83 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  
 8Hz), 6,64 (1H, t,  $J=4\text{Hz}$ ), 6,70  
 15 (1H, s), 7,20 (2H, s), 7,65 (2H,  
 d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,19 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ),  
 9,60 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### Ejemplo 37

(1) Una solución de bromo (43,0 g) en cloruro de  
 20 metileno (30 ml) se añadió gota a gota a una solución de  
 dicetena (22,6 g) en cloruro de metileno (30 ml) a -30°C  
 durante 35 minutos, y se agitó a la misma temperatura du-  
 rante 30 minutos. La solución se añadió gota a gota a una  
 25 solución agitada de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-  
 trobencilo (75,1 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (68,4 g)  
 en tetrahidrofurano (1,5 litros) a -15°C durante 10 minu-  
 tos, y la solución se agitó a la misma temperatura durante  
 50 minutos. Se añadieron a la solución resultante agua  
 (35 ml) y una solución acuosa (35 ml) de nitrito de sodio  
 30 (18,6 g) mientras que se mantenía a pH 2,0, y se agitó la

1 - solución a 10-15°C durante 15 minutos. Después de ajustar  
 la solución a pH 4,5 con una solución acuosa saturada de  
 bicarbonato de sodio, se añadió una solución acuosa (150  
 ml) de tiourea (17;1 g) a la solución, se ajustó a pH 6,0  
 5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio,  
 y se agitó durante 20 minutos. Se separó la capa orgánica  
 y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió  
 en acetato de etilo (1,5 litros), y se lavó con agua tres  
 10 veces. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se  
 trató con carbón vegetal activado y se concentró a presión  
 reducida. Después de triturar el residuo con éter dietíli-  
 co (200 ml), los precipitados se recogieron por decantación  
 y se lavaron con éter-acetato (300 ml), una mezcla de tetra-  
 hidrofurano (500 ml) y acetato de etilo (1 litro) a 60°C  
 15 y luego con acetato de etilo (100 ml) tres veces, y se se-  
 caron para dar 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-  
 acetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-  
 mero sin, 55,5 g).

20 I.R.  $\nu$  Nujol: 1760, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,60 (2H, d, J=5Hz,  
 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,39 (2H, s),  
 5,88 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,63  
 (1H, s), 6,53 - 6,77 (1H, m), 7,08  
 25 (2H, s ancho), 7,68 (2H, d, J=9Hz),  
 8,22 (2H, d, J=9Hz), 9,47 (1H, d,  
 J=8Hz), 11,33 (1H, s).

(2) Se añadió carbono con 10% de paladio (0,35 g)  
 a una solución de 7- $\int$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimi-  
 30 noacetamido  $\int$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-

1 mero sin: 0,7 g) en metanol (70 ml), y la mezcla se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión atmosférica durante 1,5 horas. La mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la sustancia insoluble se separó por filtración. Se lavó el filtrado con acetato de etilo y cloruro de metileno por este orden, se borboteó con nitrógeno gaseoso y luego se liofilizó. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se ajustó a pH 3,8 con ácido clorhídrico al 10%. La solución se sometió a cromatografía en columna sobre resina de adsorción macroporosa y no iónica "Diaion HP-20" (marca comercial: fabricada por Mitsubishi Chemical Industries, Ltd., 20 ml), se lavó con agua, y se eluyó luego con acetona acuosa al 40%. Después de separar la acetona del producto de elución a presión reducida, se liofilizó el residuo para dar ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin: 0,25 g).

20 I.R.  $\nu$  Nujol : 3350 a 3200, 1770, 1670, 1630  
máx.  
cm<sup>-1</sup>

25 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 3,60 (2H, s ancho),  
5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H,  
dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, t,  
J=4Hz), 6,67 (1H, s), 9,47 (1H,  
d, J=8Hz).

#### Ejemplo 38

30 (1) Se añadió tiourea (0,18 g) a una suspensión  
de 7- $\square$ 2-(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-  
16038

1 -4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 1,05 g) en  
etanol (25 ml), tetrahidrofurano (25 ml) y agua (5 ml), y  
se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se con-  
centró la solución resultante a presión reducida y se en-  
5 frió. El residuo se cristalizó por tratamiento con una mez-  
cla de tetrahidrofurano y acetato de etilo, y se recogió  
por filtración para dar 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidro-  
xiiminoacetamido $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
(isómero sin: 0,95 g), cristales incoloros, p.f. 172 a  
10 175°C (descomposición).

I.R.  $\int$  Nujol : 3350 - 3200, 1770, 1725, 1670,  
máx. 1625, 1520  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ): 3,68 (2H, d, J=4Hz),  
15 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,43 (2H, s),  
5,90 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,70  
(1H, t, J=4Hz), 6,88 (1H, s),  
7,70 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d,  
J=9Hz), 9,68 (1H, d, J=8Hz).

20 (2) Una solución de diazometano en éter dietíli-  
co se añadió poco a poco a una solución de 7- $\square$ 2-(2-amino-  
-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido $\square$ -3-cefem-4-carboxi-  
lato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 0,3 g) en metanol (30  
ml) hasta que terminó la reacción. La solución resultante  
25 se concentró a presión reducida, y el residuo se pulveri-  
zó con éter dietílico, se recogió por filtración y se secó  
para dar 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-  
do $\square$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin:  
0,26 g). Este producto se identificó con la muestra autén-  
30 tica.

Ejemplo 39

Se disolvió ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico en una solución de trimetilsililacetamida (11,7 g) y bis-(trimetilsilil)acetamida (15 ml) en acetato de etilo seco (50 ml). Se añadió gota a gota una solución de bromo (2,43 g) en cloruro de metileno seco (10 ml) a una solución de dicetena (1,28 g) en cloruro de metileno seco (25 ml) a -30°C durante 10 minutos y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se añadió la solución a la solución arriba indicada que contenía ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico a -15°C durante 10 minutos, y se agitó a temperatura comprendida entre -15 y -10°C durante 1,5 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución resultante. Se separó la capa de acetato de etilo, y se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto acuoso se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar ácido 7-[2-(2-bromoacetil)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (2,82 g).

I.R. ) Nujol : 1760, 1660  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\int$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,58 (2H, d, J=4Hz),  
3,65 (2H, s), 4,40 (2H, s), 5,06  
(1H, d, J=5Hz), 5,73 (1H, dd,  
J=8Hz, 5Hz), 6,50 (1H, t, J=4Hz),  
9,08 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 40

Se prepararon los compuestos siguientes de un modo similar al del Ejemplo 36.

- 1 (1) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin);
- 5 (2) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin);
- (3) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).

10 Ejemplo 41

Se prepararon los compuestos siguientes de un modo similar al del Ejemplo 38-(2).

- 15 (1) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin);
- (2) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin);
- 20 (3) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).

Ejemplo 42

(1) Se añadió hidruro de boro (160 mg) a una suspensión de 7-[2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1 g) en tetrahidrofurano (10 ml), ácido acético (3 ml) y agua (1 ml) a 0°C durante 10 minutos, y se agitó entre 0 y 3°C durante 55 minutos. Después de añadir agua a la solución resultante, la solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución

25

30

1 acuosa saturada de cloruro de sodio, una solución acuosa  
 saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa sa-  
 turada de cloruro de sodio por este orden, y se secó sobre  
 5 sulfato de magnesio. La solución se concentró a presión  
 reducida, y el residuo se pulverizó con éter dietílico para  
 dar 7-[2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-7-  
 -3-hidroxicefam-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero  
 sin, 0,77 g), p.f. 172 a 175°C (descomposición).

10 I.R. ) Nujol : 3250, 1775, 1745, 1660 cm<sup>-1</sup>  
 máx.

R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM-d<sub>6</sub>) : 2,76 (1H, dd, J=14Hz,  
 3Hz), 3,17 (1H, dd, J=14Hz, 13Hz),  
 3,92 (3H, s), 4,03 (1H, m), 4,72 (1H,  
 15 d, J=6Hz), 5,24 (1H, d, J=4Hz), 5,37  
 (2H, s), 5,56 (1H, dd, J=9Hz, 4Hz),  
 6,07 (1H, d, J=4Hz), 7,44 (1H, s),  
 7,72 (2H, d, J=8Hz), 8,27 (2H, d, J=8Hz),  
 8,54 (1H, s), 9,67 (1H, d, J=9Hz).

20 (2) Se añadió gota a gota cloruro de mesilo  
 (0,406 g) a una mezcla agitada de 7-[2-(2-formamido-4-tia-  
 zolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroxicefam-4-carboxi-  
 lato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1 g), N,N-dimetilfor-  
 mamida (10 ml) y carbonato de potasio (0,732 g) a una tem-  
 peratura comprendida entre 0 y 5°C durante 2 minutos, y  
 25 la solución se agitó a la temperatura ambiente durante  
 2,5 horas. Después de añadir acetato de etilo y agua a la  
 solución resultante, la solución se extrajo con acetato  
 de etilo. La capa acuosa restante se extrajo de nuevo con  
 acetato de etilo. La solución de extracto en acetato de  
 30 etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro

1 de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró  
a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía  
en columna sobre gel de sílice (30 g) y se eluyó con una  
mezcla de cloroformo y acetato de etilo. El producto de  
5 elución se concentró a presión reducida para dar 7-[2-(2-  
-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefam-4-  
-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin, 0,12 g), p.f.  
224°C (descomposición).

#### Ejemplo 43

10 Se añadió gota a gota cloruro de fosforilo (704  
mg) a una solución de N,N-dimetilformamida (336 mg) en ace-  
tato de etilo (8 ml) a temperatura inferior a 5°C y se agi-  
tó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió  
15 ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacético (isó-  
mero sin, 1 g) a la solución y se agitó entre 5 y 10°C du-  
rante 1 hora. La solución se añadió gota a gota a una solu-  
ción de ácido 7-amino-3-hidroxicefam-4-carboxílico (872  
mg) y trimetilsililacetamida (1,05 g) en acetato de etilo  
(20 ml) a -20°C durante 5 minutos, y se agitó entre -20 y  
20 -25°C durante 1 hora. Se añadió agua (50 ml) a la solución  
resultante y se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio.  
Se separó la capa acuosa, y se extrajo de nuevo la capa de  
acetato de etilo con agua (10 ml). Se reunieron los extrac-  
tos acuosos, se ajustaron a pH 6 y se absorbieron sobre re-  
25 sina de adsorción macroporosa y no iónica Diaion HP-20 (50  
ml, marca comercial fabricada por Mitsubishi Chemical In-  
dustries). La columna se lavó con agua (50 ml) y se eluyó  
con alcohol isopropílico acuoso al 30%. El producto de elu-  
ción que contenía el compuesto buscado como objetivo se  
30 ajustó a pH 6,5 y se concentró a presión reducida. El resi-

1 -duo se liofilizó para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroxicefam-4-carboxilato de  
sodio (isómero sin, 1,1 g).

5 R.M.N.  $\delta$  ( $D_2O$ , ppm): 2,72-3,18 (2H, m), 4,02  
(3H, s), 4,02-4,28 (1H, m), 4,54  
(1H, d, J=4Hz), 5,28 (1H, d, J=4Hz),  
5,53 (1H, d, J=4Hz), 7,50 (1H, s),  
8,53 (1H, s)

10 Ejemplo 44

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,423  
g) a una solución agitada de 7-[2-(2-formamido-4-tiazolil)-  
-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato  
de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1 g) en N,N-dimetilformami-  
15 da (10 ml) enfriando con hielo durante 2 minutos, y la so-  
lución se agitó a la temperatura ambiente durante 1,1 ho-  
ras. Se añadieron acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml)  
a la solución resultante y se agitó suficientemente. La ca-  
pa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se  
20 reunió con la capa de acetato de etilo separada anterior-  
mente. La solución en acetato de etilo se lavó con una so-  
lución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre  
sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reduci-  
da. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre  
25 gel de sílice (30 g) y se eluyó con cloroformo y luego con  
una mezcla de cloroformo y acetato de etilo (7:3). El últi-  
mo producto de elución se concentró a presión reducida para  
dar 7-[2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-  
-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero  
30 sin, 0,2 g), p.f. 216°C (descomposición).

1 I.R. ) Nujol : 3230 (inflexión), 3110, 3050,  
máx.  
1785, 1725, 1690, 1655  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  ppm (SODM- $d_6$ ) : 3,93 (3H, s), 3,93  
(2H, q,  $J=18\text{Hz}$ ), 5,36 (1H, d,  
7  $J=5\text{Hz}$ ), 5,50 (2H, s), 5,97 (1H,  
dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 7,45 (1H, z),  
7,73 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,29 (2H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ), 8,56 (1H, s), 9,78 (1H, d,  
 $J=9\text{Hz}$ ).

10 Ejemplo 45

Se prepararon los compuestos siguientes de un mó-  
do similar al del Ejemplo 44.

15 (1) 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propoxiimi-  
noacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato  
de 4-nitrobencilo (isómero sin);

(2) 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-tri-  
fluoroetoxiimino)acetamido]-3-cloro-3-cefem-  
-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero  
sin);

20 (3) 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiimino]  
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de  
4-nitrobencilo (isómero sin).

Ejemplo 46

Fermentación:

25 Medio de precultivo: Caldo de tripticasa-soja  
(BBL).

Medio de cultivo principal:

Glicerina 3 g  
Peptona 1 g  
30 Licor de maceración de maíz 1 g

1	Levadura seca	2 g
	Carbonato de sodio	0,1 g
	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,55 g
	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2,15 g

5 (Los componentes anteriores se disolvieron en agua de tal modo que resultaron 100 ml en total, y el medio se ajustó a pH 7,2).

Se introdujo un medio de cultivo principal (100 ml) en un matraz de Sakaguchi (500 ml) y se esterilizó a 120°C durante 20 minutos. Se inoculó en este medio un caldo de cultivo (1 ml) de cada uno de los microorganismos que se indican a continuación, los cuales se cultivaron en un medio de precultivo, respectivamente, y luego se efectuó un cultivo en agitación a 30°C durante 48 horas.

15 Reacción:

Se añadió al caldo cultivado anterior (1 ml) el Substrato (0,1 g) que se indica más adelante suspendido en tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,2, 1 ml), y luego se agitó la mezcla a 30°C durante 48 horas.

20 Identificación y ensayo:

Después de la reacción, con objeto de identificar el producto generado, la mezcla de reacción tal como se obtuvo arriba se sometió a cromatografía sobre celulosa 6065 Eastman para cromatogramas, a la temperatura ambiente. Como agente de revelado, se utilizó (A) la capa superior de una mezcla de n-butanol, etanol y agua (4:1:5 en volumen) y (B) una mezcla de n-propanol y agua (7:3 en volumen). Se determinó el valor Rf por índice de actividad antimicrobiana contra una cepa sensible de Escherichia coli ES 111, y como resultado se observó solamente una mancha que mostraba

1 cada uno de los Productos I y II en la celulosa 6065 Eastman  
para cromatogramas sin mostrar mancha alguna de cada uno  
de los Substratos I y II. Los valores de Rf se indican en  
la tabla siguiente:

5

	Disolvente de Revelado	
	A	B
Mezcla de reacción (Producto I)	0,85	0,90
Referencia (Substrato I)	0,39	0,60
10 Mezcla de reacción (Producto II)	0,90	0,92
Referencia (Substrato II)	0,36	0,54

## Nota:

15

Substrato I: 7- $\square$ 2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).

20

Producto I: Acido 7- $\square$ 2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

Substrato II: 7- $\square$ 2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).

Producto II: Acido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

El producto generado en la mezcla de reacción tal como se obtuvo arriba se ensayó por el método de placa-disco de papel. utilizando una cepa sensible de Escherichia coli ES 111 (cultivo: 37°C, 16 horas) y se calculó el rendi-

1 miento de aquél. Los resultados se muestran a continuación.

5	Microorganismo utilizado para la hidrólisis enzimática	Rendimiento (%)	
		Producto I	Producto II
	Bacillus subtilis IAM 1069	75	60
	" sphaericus IAM 1286	75	20
	" subtilis IAM 1107	75	95
	" subtilis IAM 1214	85	20
10	Corynebacterium equi IAM 1038	95	95
	Micrococcus varians IAM 1314	70	20
	Flavobacterium rigens IAM 1238	85	90
	Salmonella typhimurium IAM 1406	90	20
	Staphylococcus epidermidis IAM 1296	90	95
15	Microbacterium flavum IAM 1642	90	95

20 A continuación se dan ejemplos de composiciones farmacéuticas preparadas de acuerdo con esta invención y que contienen ácido 7- $\square$ 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido- $\square$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, Compuesto A) como sustancia activa.

Ejemplo 47. (Preparación liofilizada para inyección)

25 Se disolvió en agua (200 ml) la sal de sodio del compuesto A (20 g de potencia) y la solución (5 ml) se introdujo en viales de 10 ml. Estos viales se congelaron y se secaron a vacío (liofilización).

Ejemplo 48. (Suspensión para inyección)

30

Compuesto A	25 g
Metil celulosa	0,5 g

16038

1	4-Oxobenzoato de metilo	0,1 g
	Polysolvate 80	0,1 g
	Clorhidrato de lidocaína	0,5 g
	Agua para inyección, hasta completar 100 ml.	

5 Esta suspensión acuosa es adecuada para inyección intramuscular.

Ejemplo 49. (Tabletas para uso oral)

10	Compuesto A	500 mg
	Lactosa	375,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa	2 mg
	Estearato de magnesio	22,5 mg

Esta mezcla proporciona una tableta para uso oral en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas.

15 Ejemplo 50. (Cápsula para uso oral)

15	Compuesto A	500 mg
	Estearato de magnesio	10 mg

20 Esta mezcla proporciona una cápsula para uso oral en el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas.

Ejemplo 51

25 (1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin, 3,24 g), N,N-dimetilformamida (0,951 g), y cloruro de fosforilo (2,00 g) en acetato de etilo (20 ml), y una solución de clorhidrato de 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro-bencilo (4 g) en una mezcla de acetona (20 ml), agua (20 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) se trataron de un modo similar al del Ejemplo 21-(1) para dar 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-

1 -carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,78 g).

I.R. ) Nujol : 3240, 3200, 3050, 1780, 1730, máx.  
1695, 1660  $\text{cm}^{-1}$

5 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,6 ~ 2,1 (11H, m),  
3,96 (2H, q,  $J=19\text{Hz}$ ), 4,15 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 5,37 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,50 (2H,  
s), 5,97 (1H, d, d,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 7,42  
10 (1H, s), 7,72 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,28  
(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8,54 (1H, s), 9,74 (1H,  
d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12,73 (1H, s ancho).

(2) Una mezcla de 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-  
-2-n-hexiloxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato  
de 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,6 g), ácido acético (0,4  
15 ml), carbono con 10% de paladio (2,24 g), agua (4 ml), meta-  
nol (23 ml) y tetrahidrofurano (56 ml) se trató de un modo  
similar al del Ejemplo 21-(2) para dar ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-for-  
mamidotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,5 g).

20 I.R. ) Nujol : 3225, 1785, 1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 0,6 ~ 2,0 (11H, m),  
3,86 (2H, q,  $J=18\text{Hz}$ ), 4,13 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 5,30 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 5,88 (1H,  
25 d, d,  $J=5\text{Hz}$ , 8Hz), 7,41 (1H, s), 8,54  
(1H, s), 9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 12,68  
(1H, s).

(3) Una mezcla de ácido 7- $\sphericalangle$ 2-(2-formamidotiazol-  
-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-car-  
30 boxílico (isómero sin, 2,4 g), ácido clorhídrico concentra-

1 do (1,84 g), metanol (36 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se  
agitó a 30°C durante 2 horas. La solución resultante se con-  
centró a vacío. Se añadió agua (60 ml) al residuo y los  
5 precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con  
agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo para dar áci-  
do 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido]-  
-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,86 g).

I.R.  $\nu$  Nujol : 3300, 1780, 1665, 1535  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

10 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6~2,0 (11H, m),  
3,84 (2H, q, J=18Hz), 4,08 (2H, t,  
J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H,  
d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,77 (1H, s), 9,66  
(1H, d, J=8Hz), 6,0~8,0 (2H, s ancho).

15 Ejemplo 52

(1) Ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargi-  
loxiiminoacético (isómero sin, 1,27 g), N,N-dimetilformami-  
da (402 mg), cloruro de fosforilo (843 mg), y acetato de  
etilo (11,2 ml) se trataron de una manera convencional pa-  
20 ra preparar una solución de ácido activado. Por otra parte,  
una mezcla de clorhidrato de ácido 7-amino-3-metoxi-3-cefem-  
-4-carboxílico (1,33 g), trimetilsililacetamida (4 g), bis-  
(trimetilsilil)acetamida (2 ml) y acetato de etilo (20 ml)  
se agitó a 40-45°C durante una hora. Se añadió a la solu-  
25 ción la solución de ácido activado obtenida arriba, toda  
de una vez a -15°C, y se agitó luego entre -5 y -10°C du-  
rante 1,5 horas. Se añadió agua (30 ml) a la solución resul-  
tante, se filtró, y se separó la capa orgánica. La sustan-  
cia insoluble separada por filtración se disolvió en una so-  
30 lución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la solu-

1 -ción se añadió a la capa orgánica. Se ajustó la solución a pH 7,5, y se separó la solución acuosa, y se extrajo después con acetato de etilo a pH 2,0.

5 El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para dar ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloximinoacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,0 g), polvo amarillo.

10 I.R. ) Nujol : 3200~3300, 2500~2600, 2120, máx.  
1770, 1710, 1690, 1670  $\text{cm}^{-1}$

15 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,50 (1H, m), 3,65 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,80 (2H, d, J=2Hz), 5,20 (1H, d, J=4Hz), 5,62 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 7,52 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,68 (1H, d, J=8Hz), 12,65 (1H, s ancho).

20 (2) Una mezcla de ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloximinoacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,9 g), ácido clorhídrico concentrado (0,9 ml) y metanol (13,5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar la solución resultante a vacío a 35°C, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La solución acuosa se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico. Después de separar el disolvente orgánico por borboteo de nitrógeno gaseoso, la solución se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó bajo enfriamiento con hielo. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron

1 para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiimi-  
noacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,  
0,25 g), polvo amarillo blanquecino.

5 I.R. ) Nujol : 3300, 2500 ~ 2600, 2120, 1775,  
máx. 1710, 1670, 1620  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,52 (1H, m), 3,82  
(3H, s), 4,77 (2H, d, J=2Hz), 5,17  
(1H, d, J=4Hz), 5,58 (1H, d,d, J=4Hz,  
10 8Hz), 6,93 (1H, s), 7,1 ~ 7,3 (2H, s.  
ancho), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 53

(1) Acido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargi-  
loxiiminoacético (isómero sin, 1,27 g), N,N-dimetilformami-  
15 da (400 mg), cloruro de fosforilo (850 mg) y acetato de etil-  
lo (11,2 ml) se trataron de un modo convencional para dar  
la solución de ácido activado. La solución de ácido activa-  
do se añadió a una solución de clorhidrato de ácido 7-amino-  
-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (2 g), trimetilsililacetami-  
20 da (6 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (3 ml) en acetato de  
etilo (40 ml) a  $-15^{\circ}\text{C}$ , toda de una vez, y se agitó entre  
 $-5$  y  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Después de añadir agua (30  
ml) a la solución resultante, la capa de acetato de etilo  
se separó y se extrajo con una solución acuosa saturada de  
25 bicarbonato de sodio. Se añadió acetato de etilo al extrac-  
to acuoso, se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%.  
Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua,  
se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado  
se concentró a vacío, y el residuo se cristalizó con una  
30 mezcla de acetato de etilo y éter diisopropílico. Los pre-

1 - cipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 7- $\int$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\int$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,5 g), polvo amarillo.

5 I.R.  $\int$  Nujol : 3250~3300, 2500~2600, 2120, máx.  
1780, 1725, 1690, 1670  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\int$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 3,45 (1H, m), 3,57 (2H, AB-q, J=20Hz), 4,77 (2H, d, J=2Hz), 5,28 (1H, d, J=4Hz), 5,80 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 8,42 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz), 12,72 (1H, s ancho).

15 (2) Una mezcla de ácido 7- $\int$ 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\int$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,4 g), ácido clorhídrico concentrado (1,4 ml) y metanol (20 ml) se trató de un modo similar al del Ejemplo 51-(2) para dar ácido 7- $\int$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido  $\int$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,7 g), polvo blanco amarillento.

20 I.R.  $\int$  Nujol : 3350, 2500~2600, 2130, 1775, máx.  
1710, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$

25 R.M.N.  $\int$  (SODM- $\text{d}_6$ , ppm) : 4,38 (1H, m), 4,48 (2H, AB-q, J=19Hz), 4,72 (2H, d, J=2Hz), 5,28 (1H, d, J=4Hz), 5,80 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,78 (1H, s), 9,73 (1H, d, J=8Hz).

30

16038



1 acetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo  
 (isómero sin, 5,0 g), carbono con 10% de paladio (3,0 g),  
 metanol (100 ml), agua (10 ml) y tetrahidrofurano (150 ml)  
 se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 37-(2),  
 5 para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiimino-  
 acetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,  
 1,28 g).

I.R. ) Nujol : 3330, 1775, 1675, 1630  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

10 R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 3,72 (2H, m), 5,24  
 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, d, d, J=5,0  
 Hz, 8,2Hz), 6,66 (1H, s), 9,50 (1H,  
 d).

#### Ejemplo R

15 (1) 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isóme-  
 ro sin, 100 g), N,N-dimetilformamida (300 ml), carbonato de  
 potasio (130 g) y bromooctano (121 g) se trataron de una  
 manera similar a la del Ejemplo F-(1) para dar 2-n-octilo-  
 xiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 165,5 g), acei-  
 20 te.

I.R. ) película : 1745, 1695, 1470  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm) : 0,6~2,1 (18H, m), 2,35  
 (3H, s), 4,0~4,6 (4H, m).

25 (2) 2-n-octiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isó-  
 mero sin, 165,5 g), cloruro de sulfurilo (84,7 g) y ácido  
 acético (165 ml) se trataron de una manera similar a la del  
 Ejemplo F-(2) para dar 2-n-octiloxiimino-4-cloro-3-oxobuti-  
 rato de etilo (isómero sin, 169,6 g), aceite.

30 I.R. ) película : 1745, 1710, 1465  $\text{cm}^{-1}$   
 máx.

1 R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm) : 0,6~2,1 (18H, m),  
4,0~4,6 (4H, m), 4,48 (2H, s).

(3) Se trataron 2-n-octiloxiimino-4-cloro-3-oxobu-  
tirato de etilo (isómero sin, 169,6 g), tiourea (42,3 g),  
5 acetato de sodio trihidratado (75,5 g), agua (420 ml) y  
etanol (1020 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3)  
para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacetato  
de etilo (isómero sin, 65 g), punto de fusión (p.f.) 77-5  
78°C.

10 I.R.  $\nu$  Nujol : 3470, 3250, 3125, 1735, 1545,  
máx.  
1465  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,81 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
15 0,6~1,9 (15H, m), 4,07 (2H, t,  
 $J=6\text{Hz}$ ), 4,28 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6,86  
(1H, s), 7,02 (2H, s ancho).

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octi-  
loximiinoacetato de etilo (isómero sin, 64 g), solución  
acuosa 2N de hidróxido de sodio (196 ml), metanol (196 ml)  
20 y tetrahidrofurano (300 ml) de un modo similar al del Ejem-  
plo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octilo-  
xiiminoacético (isómero sin, 52,5 g), p.f. 146°C (descompo-  
sición).

25 I.R.  $\nu$  Nujol : 3170, 1635, 1565, 1460  $\text{cm}^{-1}$   
máx.

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,86 (3H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
0,6~1,9 (12H, m), 4,06 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ),  
6,81 (1H, s), 7,22 (2H, s).

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-  
30 -octiloxiiminoacético (isómero sin, 20 g), anhídrido acéti-

1 co (27,3 g) y ácido fórmico (12,3 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacético (isómero sin, 21,3 g), p.f. 122°C (descomposición).

5

I.R. ) Nujol : 3350, 3150, 3050, 1700, 1675, máx.  
1560  $\text{cm}^{-1}$

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6 ~ 2,0 (15H, m),  
4,16 (2H, t, J=6Hz), 7,56 (1H, s),  
10 8,57 (1H, s), 12,67 (1H, s).

#### Ejemplo 56

(1) Una solución de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacético (isómero sin, 7,52 g), cloruro de fosforilo (5,4 g) y N,N-dimetilformamida (2,58 g) en tetrahidrofurano (16 ml), que se preparó de un modo similar al del Ejemplo 30-(1), y una solución de ácido 7-amino-3-cefem-4-carboxílico (4 g) en una mezcla de acetona (20 ml), agua (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se trataron de un modo similar al del Ejemplo 30-(1) para dar ácido 7-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 8,1 g).

20

I.R. ) Nujol : 3280, 3200, 3060, 1795, 1705, máx.  
1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$

25

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6 ~ 2,1 (15H, m),  
3,62 (2H, d, J=4Hz), 4,14 (2H, t, J=6Hz), 5,16 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H, d,d, J=5Hz, 8Hz), 6,51 (1H, t, J=4Hz), 7,42 (1H, s), 8,54 (1H, s),  
30 9,63 (1H, d, J=8Hz), 12,66 (1H, s).

1 (2) Se trataron ácido 7- $\square$ 2-(2-formamidotiazol-  
-4-il)-4-n-octiloxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin, 8,0 g), ácido clorhídrico concentrado (6,23  
5 g), tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (120 ml) de una ma-  
nera similar a la del Ejemplo 21-(3) para dar ácido 7- $\square$ 2-  
-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacetamido  $\square$ -3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin, 6,95 g).

I.R. ) Nujol : 3320 (inflexión), 1785, 1660,  
máx.  
1630, 1535

10

R.M.N.  $\delta$  (SODM- $d_6$ , ppm) : 0,6~2,0 (15H, m),  
3,62 (2H, s ancho), 4,07 (2H, t, J=6Hz),  
5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, d, d,  
J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, s ancho),  
15 6,72 (1H, s), 7,22 (2H, s), 9,53 (1H,  
d, J=9Hz).

15

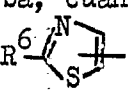
20

25

30

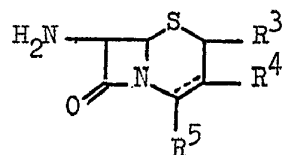
16038



1 es como se define arriba, cuando  $R^1$  es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:  $R^6$   en la que  $R^6$  es como se define arriba, y iv) la línea de trazos representa núcleo de 3-cefem y  $R^4$  es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior ó

5 -O- $R^7$  donde  $R^7$  es alcoholo inferior, cuando  $R^1$  es haloacetilo; una sal farmacéuticamente aceptable y un bioprecursor farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de 7-amino-3-cefem (o cefam) de la fórmula

10



15

donde  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno como se define arriba, su derivado reactivo en el amino o una sal de aquél, con un ácido carboxílico de la fórmula:

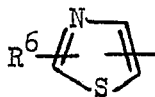


20

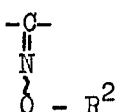
donde  $R^1$  y A son cada uno de ellos como se define arriba, su derivado reactivo en el carboxi, o una sal de aquél.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que  $R^1$  es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

25



en la que  $R^6$  es amino o acilamino A es un grupo de la fórmula



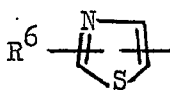
30

en la que  $R^2$  es alcoholo inferior, alquenilo inferior, car-

1 boxi-alcoholo inferior o alcoxi inferior-carbonilo-alcoholo inferior,  $R^3$  es hidrógeno o alcoholo inferior,  $R^4$  es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior,  $R^5$  es carboxi o carboxi funcionalmente modificado, y la línea  
 5 de trazos representa núcleos de 3-cefem, con tal que  $R^4$  no sea alcoholo inferior cuando  $R^3$  es hidrógeno y  $R^4$  no sea hidrógeno cuando  $R^3$  es alcoholo inferior.

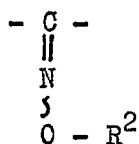
3a.- Un procedimiento según la reivindicación 1a, en el que  $R^1$  es tiazolilo de la fórmula:

10

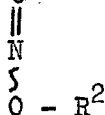


en la que  $R^6$  es como se ha definido en la reivindicación 2a, o haloacetilo, A es metileno o un grupo de la fórmula:

15

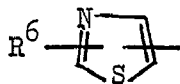


en la que  $R^2$  es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueni-  
 20 lo-alcoholo inferior, carboxi-alcoholo inferior o alcoxi inferior-carbonilo-alcoholo inferior,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno como se han definido en la reivindicación 2a, con tal que A sea un grupo de la fórmula:



25

en la que  $R^2$  es hidrógeno, cuando  $R^1$  es tiazolilo de la fórmula:



30

en la que  $R^6$  es como se ha definido en la reivindicación 2a,

28118

1 y R<sup>4</sup> sea hidrógeno cuando R<sup>1</sup> es haloacetilo.

4<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que R<sup>4</sup> es hidroxilo o aciloxi, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y A son cada uno como se han definido en la reivindicación 3<sup>a</sup>,  
5 y la línea de trazos representa núcleos de 3-cefem o 3-cefam.

5<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que R<sup>2</sup> es cicloalcohilo o alquinilo inferior, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A y la línea de trazos son cada uno como se han definido en la reivindicación 4<sup>a</sup>, y R<sup>6</sup> es tritilamino.  
10

6<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el compuesto objeto es ácido 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
15

7<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el compuesto objeto es la sal farmacéuticamente aceptable de ácido 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
20

8<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el compuesto objeto es 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).  
25

9<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que el compuesto objeto es sal de potasio, calcio, magnesio, lisina o arginina de ácido 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
30

10<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de cefem y cefam.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-

1

cede y con los fines que se han especificado.

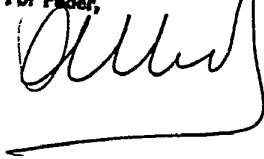
Esta Memoria consta de CIENTO NOVENTA Y SIETE ho-  
jas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 30. NOV. 1978

P.A.

Alberto de Izaburu  
Por Poder,



10

15

20

25

30

28118

VAL