

ESPAÑA

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

ES	11	NUMERO	A1
	21	1468475	
	12	FECHA DE PRESENTACION	
		1.4.78	

PATENTE DE INVENCION

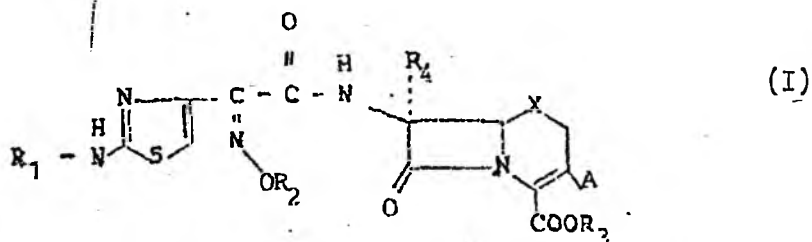
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

40 PRIORIDADES: 41 NUMERO P 27 14 380.7 P 27 16 707.3			42 FECHA 2.4.77 15.4.77		43 PAIS Rep. Fed. Al. "	
47 FECHA DE PUBLICIDAD		48 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K		49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
50 TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEFEM"						
51 SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F C78 K)						
DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana						
52 INVENTOR (ES) Dr. Walter Dürckheimer, Dr. Dieter Bormann, Dr. Eberhard Ehlers, Dr. Elmar Schrinner y René Heymes						
53 TITULAR (ES)						
54 REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.347)						

IFG

BAD ORIGINAL

Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de derivados de cefem de la fórmula general



10

en la que

R_1 significa hidrógeno, un grupo alcoholilo, acilo, arilsulfonilo o alcoholilsulfonilo eventualmente sustituidos, o un grupo protector de amino conocido a partir de la química de los péptidos,

15

R_2 significa hidrógeno, un grupo alcoholilo, alquénilo, alquinilo, cicloalcoholilo, aralcoholilo, acilo, arilo, arilsulfonilo, alcoholilsulfonilo o un grupo heterocíclico, eventualmente sustituidos,

20

R_3 significa hidrógeno, un grupo éster o un catión,

R_4 significa hidrógeno, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo transformable en éste,

X significa azufre, oxígeno, o $-CH_2-$ y $-NH-$,

A significa hidrógeno, un grupo alcoholoxi o alquénilo eventualmente sustituido, halógeno o un grupo $-CH_2Y$, en

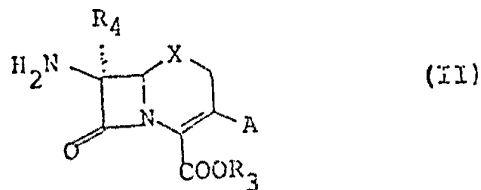
25

el que Y representa hidrógeno, halógeno o el radical de un

1 compuesto nucleófilo, y en la que el grupo R_2O- está en posición sin.

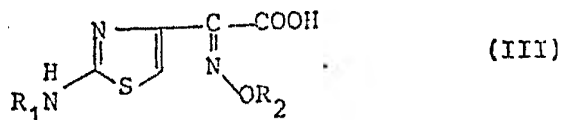
Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de derivados de cefem de la fórmula general I, que está caracterizado porque

5 a) lactamas de la fórmula general II



en la que A, X, R_3 y R_4 tienen los significados antes mencionados, pero R_3 no puede representar hidrógeno, se hacen reaccionar con derivados reactivos de un ácido carboxílico de la fórmula general III

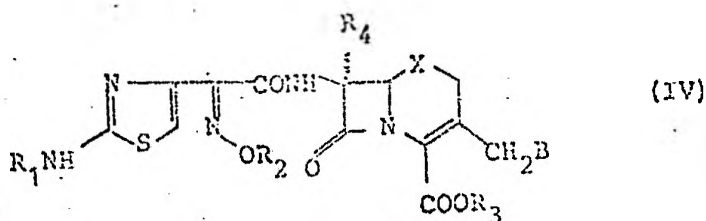
15



en la que los radicales R_1 y R_2 tienen los significados antes mencionados, pero R^1 no puede ser hidrógeno, o

2 b) compuestos de cefem de la fórmula general IV

25



en la que los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X tienen los significados antes mencionados, pero R_3 no puede representar un grupo éster y B representa un grupo recambiable por un grupo nucleófilo, se hacen reaccionar en presencia de bases con un compuesto que contiene el radical nucleófilo Y para formar compuestos de la fórmula general I en la que A representa $-CH_2Y$, y si se desea, en los compuestos preparados según a) ó b)

α) una sal obtenida se transforma en los ácidos carboxílicos libres, y éstos eventualmente se esterifican de nuevo, o una sal obtenida se transforma directamente en un éster,

β) un éster obtenido se saponifica, y eventualmente se transforma en una sal,

γ) un radical R_1 y/o R_2 con el significado de un grupo protector, se separa,

δ) si R_1 representa hidrógeno, por reacción con los correspondientes derivados activados de ácidos carboxílicos o sulfónicos, se transforma en un radical R_1 con el significado de un grupo acilo, alcohol sulfonilo o aril sulfonilo, even-

1 tualmente sustituidos,
E) si R_4 representa un grupo transformable en un grupo al-
coxi inferior, se realiza esta transformación,
pudiendo encontrar utilización una o varias de las reaccio-
5 nes citadas en A) hasta E).

La presente invención se refiere a compuestos de
la fórmula general I, en la que los sustituyentes pueden
poseer, por ejemplo, el significado siguiente.

R_1 puede representar
10 hidrógeno,
alcohilo con 1 - 6 átomos de carbono, eventualmente susti-
tuído, de preferencia butilo terciario, amilo terciario,
bencilo, para-metoxibencilo, benzhidrilo, tritilo y fenil
etilo, constituyendo bencilo, benzhidrilo y tritilo tam-
15 bién grupos protectores de amino, conocidos a partir de la
química de los péptidos,
acilo alifático con 1 - 6, de preferencia 1 - 4, átomos de
carbono, tal como por ejemplo formilo, acetilo o butirilo,
pudiendo tal grupo acilo también estar sustituido una o va-
20 rias veces, por ejemplo

con halógeno, como por ejemplo flúor, cloro o
bromo, lo que por ejemplo puede conducir también a los ra-
dicales cloroacetilo o tricloroacetilo conocidos como gru-
pos protectores de amino a partir de la química de los pép-
25 tidos,

- 1 con arilo, en especial fenilo, que puede llevar además otros sustituyentes, tales como por ejemplo
- 5 uno de los heterociclos definidos en R₅
alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia metilo;
- alqueno con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia alilo;
- alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia metoxi;
- 10 alcoholtilio con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia metiltio;
- halógeno, de preferencia cloro o bromo; sulfamilo, carbamilo, carboxi, trifluorometilo; alcoholoxi-carbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el radical alcohilo, como por ejemplo metoxicarbonilo; ciano, nitro; amino; alcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilamino o etilamino; dialcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo dimetilamino o dietilamino, o amidino,
- 15 con un radical nucleófilo - definido en Y -, de preferencia -SR₅,
- 20 con ariloxi, en especial fenoxi,
con arilmercapto, en especial fenilmercapto,
con arilamino, en especial fenilamino,
- 25 pudiendo llevar estos radicales ariloxi, arilmercapto y

1 arilamino, por ejemplo, también los sustituyentes anterior-
mente mencionados para los grupos arilo (como sustituyente
del grupo acilo alifático R_1),
con un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, con 1 a
5 4 heteroátomos, eventualmente sustituido, en especial ni-
trógeno, azufre u oxígeno, como está descrito detalladamen-
te para $-SR_5$,
con hidroxilo,
con alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, en especial me-
10 toxi o etoxi,
con alcoholtilio con 1 - 4 átomos de carbono, en especial
metiltio o etiltio,
con alcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, en especial
metilamino o etilamino,
15 con dialcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, en espe-
cial dimetilamino o dietilamino, que pueden estar cerrados
para formar un anillo de 5 a 7 miembros, eventualmente in-
terrupto por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno
o nitrógeno, por ejemplo morfolino, piperazino, N-alco-
20 hil-piperazino con alcoholo de 1 - 4 átomos de carbono, de
preferencia N-metilpiperazino,
acilo aromático, de preferencia benzoilo, pudiendo el gru-
po aromático también estar sustituido, como se ha indicado
anteriormente para los sustituyentes arilo del radical aci-
25 lo alifático R_1 ,

1 acilo heteroaromático, representando el anillo heteroaromático con 5 o 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos, que eventualmente puede estar sustituido a su vez como se ha descrito precedentemente para arilo, uno de los descritos detalladamente para $-SR_5$,

5 alcohol sulfonilo con 1 - 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido, en especial metilsulfonilo o etilsulfonilo, arilsulfonilo, de preferencia fenilsulfonilo, que puede

10 estar sustituido del modo anteriormente indicado para arilo, en especial por grupos nitro, amino o alcohol con 1 - 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo,

15 un grupo protector de amino conocido a partir de la química de los péptidos (véase por ejemplo Houben-Weyl, tomo XV/1, página 46 (1974)), en especial alcoholoxycarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, preferentemente sustituido con halógeno o ciano, tal como por ejemplo metoxycarbonilo, ter-butiloxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo, ciano-ter-butiloxycarbonilo, o arilalcoholoxycarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, en especial fenilalcoholoxycarbonilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido adicionalmente, por ejemplo con grupos nitro o alcoholoxi inferior, de preferencia benciloxycarbonilo, para-nitro- o para-metoxi-benciloxycarbonilo,

20

25

1 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-bifenil-(4)-isopropil-
-oxicarbonilo, o trialcóhilsililo, en el que alcoholo pue-
de constar de 1 - 4 átomos de carbono, tal como por ejem-
plo trimetilsililo o ter-butil-dimetilsililo,

5 R₂ puede tener, por ejemplo, el significado de
hidrógeno,
alcoholo, con 1 - 4 átomos de carbono, tal como por ejem-
plo metilo, etilo, propilo, butilo, de preferencia metilo
o cicloalcoholo con 3 - 8, de preferencia 3 - 6, átomos
10 de carbono, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobuti-
lo, ciclopentilo, ciclohexilo, pudiendo estar alcoholo y
cicloalcoholo sustituidos adicionalmente una o varias ve-
ces, por ejemplo

15 con alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia
metilo,
con cicloalcoholo con 3 - 8, en especial 3 - 6, átomos de
carbono, tal como por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo,
con alcoxicarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el al-
coholo, de preferencia metoxicarbonilo o etoxicarbonilo,
20 con carboxi; ciano; carbamoilo que puede estar sustituido
una o dos veces con alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono,
eventualmente sustituido - por ejemplo por hidroxilo -,
pudiendo también 2 sustituyentes estar cerrados para for-
mar un anillo de 5 ó 6 miembros, eventualmente interrumpi-
do por O ó N, tal como por ejemplo morfolino, piperazino,

- 1 N-metilpiperazino, pirrolidino,
con alcoholcarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el gru-
po alcoholilo, en especial acetilo,
con sulfo; sulfamóilo,
- 5 con alcoxisulfonilo con 1 - 4 átomos de carbono, en espe-
cial metoxisulfonilo o etoxisulfonilo,
con un grupo fosfóno,
- 10 con hidróxi,
con halógeno, de preferencia cloro o bromo,
con alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, en especial meto-
xi o etoxi,
- 15 con alcoholtilio con 1 - 4 átomos de carbono, en especial
metiltio o etiltio,
con aciloxi, en especial aciloxi alifático con 1 - 4 áto-
mos de carbono, tal como por ejemplo acetoxi o benzoiloxi,
- 20 con carboxialcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el
grupo alcoholilo, en especial carboximetoxi,
con arilo, de preferencia fenilo, que puede estar sustituf-
do - como se ha indicado anteriormente para los sustituyen-
tes arilo del radical acilo alifático (R_1),
- 25

- 1 alqueniilo con 2 - 6, de preferencia 3 - 5, átomos de carbono, tal como por ejemplo alilo o crotonilo, que puede estar sustituido adicionalmente, por ejemplo con alcoholilo con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia metilo,
- 5 con halógeno, en especial cloro o bromo, con carboxilo o carbamoilo, que puede estar sustituido como se ha indicado anteriormente para alcoholil (R_2), con alcoholoxycarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcoholilo, en especial metoxycarbonilo y etoxycarbonilo,
- 10 alquinilo con 3 - 5 átomos de carbono, de preferencia propargilo, que puede estar sustituido, adicionalmente, por ejemplo con arilo, de preferencia fenilo,
- 15 acilo alifático, saturado o insaturado, con 1 - 7, de preferencia 1 - 4, átomos de carbono, tal como por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, hexanoilo, acrilóilo, crotonoilo, propioloilo, que a su vez puede estar sustituido, por ejemplo con halógeno, tal como por ejemplo cloro, bromo o flúor, lo que conduce por ejemplo a un radical cloroacetilo, dicloroacetilo o bromoacetilo,
- 20 con amino, con alcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, de preferen-

- 1 cia metilamino o etilamino,
con dialcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, en espe-
cial dimetilamino o dietilamino, que también pueden estar
5 cerrados para formar un anillo, eventualmente interrumpido
por heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre,
como por ejemplo morfolino o piperazino, perhidrotiazino,
acilo aromático, como por ejemplo benzoílo o naftoílo, que
también puede estar sustituido, por ejemplo
10 con alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, en especial me-
tilo,
con halógeno, de preferencia cloro o bromo,
con alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, en especial
metoxi,
15 con dialcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, en especial
dimetilamino o dietilamino, que también pueden estar ce-
rrados para formar un anillo, ya descrito anteriormente,
eventualmente interrumpido por heteroátomos, tal como por
ejemplo oxígeno o nitrógeno,
20 con trifluorometilo,
acilo heterocíclico, que se deriva de anillos heterocícli-
cos con 5 ó 6 miembros y 1 a 4 heteroátomos, tales como
por ejemplo azufre, oxígeno o nitrógeno, por ejemplo tenoí-
lo, furoílo, nicotinoílo, isonicotinoílo o picólinioílo,
25 que también puede estar sustituido adicionalmente, por

1 ejemplo con los sustituyentes que se han mencionado anteriormente para acilo aromático (R_2),
arilsulfonilo eventualmente sustituido, en especial fenil sulfonilo, para-tolilsulfonilo y para-amino-fenilsulfonilo,
5
alcohilsulfonilo eventualmente sustituido, con 1 - 7, de preferencia 1 - 4, átomos de carbono, en especial metilsulfonilo o etilsulfonilo,
arilo, de preferencia fenilo, o por ejemplo 1- ó 2-naftilo,
10
lo, que también puede estar sustituido, por ejemplo con los sustituyentes que se han mencionado anteriormente para acilo aromático (R_2),

un grupo heterocíclico, que se deriva de un anillo heterocíclico con 5 ó 6 miembros y 1 - 4 heteroátomos, como por
15
ejemplo azufre, oxígeno y nitrógeno, por ejemplo tienilo, furilo, piridilo o picolinilo, y que también puede estar sustituido adicionalmente, por ejemplo con los sustituyentes que se han mencionado anteriormente para acilo aromático (R_2),
20

R_3 puede representar, por ejemplo, hidrógeno, un grupo éster o un catión.

Si R_3 tiene el significado de un grupo éster, entran en consideración para él, por ejemplo
25

- 1 alcoholo de cadena recta o ramificada, con 1 a 12, de preferencia 1 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, butilo terciario, hexilo, así como por ejemplo octilo, dodecilo,
- 5 alqueno de cadena recta o ramificada, con 2 a 12, de preferencia 3 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo alilo, crotilo, penteno, así como dodeceno,
- 10 alquino de cadena recta o ramificada, con 3 - 12, de preferencia 3 - 5 átomos de carbono, como por ejemplo propino, butino, pentino, así como dodecino,
- 15 pudiendo estar estos grupos alcoholo, alqueno o alquino sustituidos a su vez una o varias veces, con sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo con halógeno, en especial cloro o bromo, con lo que resulta por ejemplo un radical triclorometilo, con hidroxilo,
- 20 con alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, en especial metoxi o etoxi, una o varias veces, de preferencia dos veces, con arilo carbocíclico o heterocíclico, como en especial fenilo, o con radicales que se derivan de anillos heteroaromáticos con 5 ó 6 miembros y 1 a 4 heteroátomos, tales como por ejemplo azufre, oxígeno o nitrógeno, por ejemplo tienilo, furilo, piridilo, que a su vez pueden llevar otros sustituyentes, por ejemplo los que fueron ya
- 25 mencionados detalladamente para los sustituyentes arilo

- 1 del grupo acilo alifático (R_1),
con ariloxi carbocíclico o heterocíclico, como en especial
fenoxi, o
con radicales que se derivan de anillos heteroaromáticos
5 con 5 ó 6 miembros y 1 a 4 heteroátomos, tales como por
ejemplo azufre, oxígeno o nitrógeno, por ejemplo piridino-
xi, que pueden llevar además sustituyentes, como por ejem-
plo se han mencionado anteriormente para los sustituyentes
arilo del radical alcoholo R_3 ,
10 con carboxi, ciano,
con carbamoilo, que puede estar también sustituido, por
ejemplo con uno o dos grupos alcoholo con 1 - 4 átomos de
carbono, de preferencia metilo; con aralcoholo inferior,
de preferencia bencilo,
15 con alcoholoxicarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el
alcoholo, tal como por ejemplo metoxicarbonilo,
con alcoholcarboniloxi con 1 - 6, de preferencia 1 - 4,
átomos de carbono en el alcoholo, tal como acetiloxi, pi-
valoiloxi, o también hexanoiloxi,
20 con cicloalcoholcarboniloxi con 3 - 7 átomos de carbono en
el cicloalcoholo, tal como por ejemplo ciclohexilcarboni-
loxi,
con aroiloxi, como por ejemplo benzoiloxi,
con arilalcoholcarbonilo carbocíclico o heterocíclico, con
25 1 - 4 átomos de carbono en el alcoholo, tal como por ejem-

- 1 plo fenilacetilo o tienilacetilo,
con ariloxialcoholcarbonilo carbocíclico o heterocíclico,
con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por
ejemplo fenoxi o tieniloxi,
- 5 con alcoholcarbonilo con 1 - 6, de preferencia 1 - 4, áto-
mos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo aceti-
lo, propionilo, butirilo, que puede también estar sustituí-
do una o varias veces, por ejemplo con
oximino; alcoximino, como se ha definido más detalladamente
10 en R₂, en especial metoximino; alcoxicarbonilo con 1 - 4
átomos de carbono en el alcohol, en especial metoxicarbo-
nilo o etoxicarbonilo;
con arilcarbonilo carbocíclico o heterocíclico, tal como
por ejemplo benzóilo o tenóilo, que puede llevar también
15 sustituyentes, tales como por ejemplo
alcohol con 1 - 4 átomos de carbono, preferentemente me-
tilo, etilo; alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, pre-
ferentemente metoxi, etoxi; halógeno, de preferencia cloro
bromo; sulfamoilo; trifluorometilo; alcoholamino con 1 - 4
20 átomos de carbono, tal como metilamino o etilamino; dialco-
hilamino con 1 - 4 átomos de carbono, tal como dimetilamino
o dietilamino, que también pueden estar cerrados para formar
un anillo de 5 a 7 miembros, eventualmente interrumpido por
heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno, nitrógeno o
25 azufre, por ejemplo morfolino o piperazino,

1 con arilo eventualmente sustituido, de preferencia fenilo,
trialcohilsililo con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo
alcohilo, como por ejemplo trimetilsililo,
indanilo o ftalidilo,

5 Si R_3 tiene el significado de un catión, representa
un ión metálico inorgánico o un ión amonio orgánico. Co-
mo ejemplos se mencionarán en especial iones de metales al-
calinos o alcalinotérreos farmacológicamente compatibles,
de preferencia el ión sodio, potasio, calcio o magnesio,
10 el ión amonio, así como entre los iones amonio orgánicos,
en especial un ión amonio alcoholado, eventualmente susti-
tuido, tal como por ejemplo los iones trietilamonio o die-
tanolamonio, así como los iones morfolinamonio, bencilamo-
nio, procaínamonio, L-argininamonio y L-lisinamonio.

15 R_4 puede representar, por ejemplo,
hidrógeno,
alcoxi inferior con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia
metoxi,
un grupo transformable en tal grupo alcoxi, como por ejem-
20 plo halógeno, de preferencia bromo, o alcoholitio saturado
o insaturado, con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo
metiltio, etiltio, iso-propiltio o aliltio.

A puede poseer, por ejemplo, el significado de
hidrógeno,
25 alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, tal como metoxi,

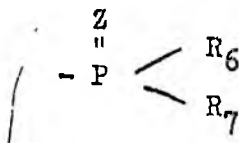
1 etoxi o butoxi, en especial metoxi, pudiendo estar la cadena alcohólica, con excepción del átomo de carbono en α , sustituida adicionalmente por ejemplo con hidroxilo,

5 con halógeno, de preferencia cloro o bromo, con alcohiloxycarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, en especial metoxycarbonilo o etoxycarbonilo, alquenciloxi con 3 - 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo alenciloxi, que puede estar sustituido de igual modo que el grupo alcoxi (A) precedente,

10 halógeno, de preferencia cloro, bromo, $-\text{CH}_2\text{Y}$, en donde Y puede representar, junto a hidrógeno o halógeno, como por ejemplo flúor, cloro, bromo, también el radical de un compuesto nucleófilo.

15 Como tales radicales de un compuesto nucleófilo, de preferencia de un compuesto S-, N- u O-nucleófilo, se mencionarán, por ejemplo: aciloxi, hidroxilo, alcohiloxi, amino, alcohilamino, dialcohilamino, mercapto, piridinio eventualmente sustituido, quinolinio o isoquinolinio, carbamoxi o carbamoiltio eventualmente sustituidos, azido
20 o un grupo $-\text{SR}_5$, significando R_5 un radical acilo, alcohol o arilo eventualmente sustituido, o un heterociclo de 5 ó 6 miembros eventualmente sustituido, eventualmente condensado con un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, o el radical
25 cal

1



5

en el que Z representa azufre u oxígeno, y R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, representan alcohol, alqueno, alcoholoxi o alqueno oxo, fenilo eventualmente sustituido o un anillo carbocíclico con 3 - 8 átomos de carbono.

10

En lo que sigue se ilustrarán más detalladamente alguno de los grupos que entran en consideración según la invención como radical nucleófilo Y.

15

Si Y representa aciloxi, entran en consideración por ejemplo, radicales aciloxi alifáticos con 1 - 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo acetoxi o propioniloxi. Es especialmente preferido el grupo acetoxi.

20

Si Y representa alcoholoxi, entran en consideración para ello radicales alcoholoxi de cadena recta o ramificada, por ejemplo con 1 - 8 átomos de carbono, de preferencia con 1 - 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o iso-butilo.

25

Si Y representa un compuesto piridínico, quinolínic o isoquinolínic, está unido a través del nitrógeno, y puede estar sustituido, por ejemplo, con alcohol inferior, como por ejemplo metilo o etilo, con alcoholoxi infe-

1 rior, como por ejemplo metoxi o etoxi, o con carbamoilo.
Sin embargo, de preferencia no está sustituido.

5 Si Y representa un grupo carbamoiloxi o carbamo-
iltio, este grupo puede estar sustituido una o varias ve-
ces en el nitrógeno, por ejemplo con alcoholo inferior con
1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo o etilo,
pudiendo también ambos sustituyentes estar unidos entre sí
en forma cíclica, por ejemplo en un anillo de 5 ó 6 miembros,
que también puede estar interrumpido por un heteroátomo,
10 como por ejemplo oxígeno, azufre o nitrógeno. Preferente-
mente, el compuesto carbamoílico no está sustituido.

15 Y puede representar además azido, así como amino
mono- o di-sustituido. Como sustituyentes entran en consi-
deración en especial alcoholo con 1 - 4 átomos de carbono,
tal como por ejemplo metilo o etilo, pudiendo también los
sustituyentes, en el caso de un grupo dialcoholamino, estar
cerrados para formar un anillo de 5 ó 6 miembros, eventual-
mente interrumpido por heteroátomos, por ejemplo morfolino
o piperazino. El grupo amino puede también estar sustitui-
do, por ejemplo, con alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono,
20 tal como por ejemplo metoxi o etoxi; o con arilo, de prefe-
rencia fenilo, que eventualmente puede llevar asimismo sus-
tituyentes, tales como por ejemplo alcoholo con 1 - 4 áto-
mos de carbono, de preferencia metilo, sulfamoilo, trifluo-
rometilo o halógeno, tal como por ejemplo cloro o bromo.
25

1 Si Y tiene el significado de amino, para evitar una formación de anillo, R_3 tiene que representar un grupo éster. Esto puede también ser conveniente si Y significa un grupo hidroxilo, mercapto o amino monosustituído.

5 Si Y representa un grupo $-SR_5$ y R_5 representa un radical acilo, entran en consideración radicales acilo alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, eventualmente sustituidos, por ejemplo acilo alifático con 1-4 átomos de carbono, tal como por ejemplo acetilo o propionilo, acilo aromático, como por ejemplo benzoilo o toluoilo, y acilo heterocíclico que se deriva de anillos de 5 ó 6 miembros con 1 - 4 heteroátomos, tal como por ejemplo nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo nicotinoilo, isonicotinoilo, picolinilo, furilo, tencilo, tiazoloilo, oxazoloilo, triazoloilo o tiadiazoloilo. Son preferidos los radicales acetilo y propionilo. $-R_5$ puede significar también arilo, eventualmente sustituido, de preferencia fenilo, pudiendo corresponder los sustituyentes a los sustituyentes que puede representar arilo en el radical acilo alifático (R_1).

20 Si R_5 significa un radical alcoholilo, entran en consideración para él alcoholilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo con 1 - 8 átomos de carbono, de preferencia 1 - 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o iso-butilo, en especial metilo y etilo, que eventualmente puede estar sus-

25

1 tituido a su vez, por ejemplo, con amino, hidroxí, carboxi
o carbalcoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcoholo,
en especial metoxicarbonilo, o con fenilo eventualmente
5 sustituido con alcoholo o alcoxi con 1-4 átomos de carbono
en especial metilo o metoxi, nitro o halógeno, en especial
cloro o bromo.

Si R_5 representa un heterociclo, entran en con-
sideración anillos de cinco o seis miembros eventualmente
sustituídos, que poseen como átomos de anillo 1 a 4 hetero-
10 átomos, tales como por ejemplo oxígeno, azufre y/o nitróge-
no, en especial nitrógeno, eventualmente conjuntamente con
azufre u oxígeno.

El radical R_5 , en su significado de heterociclo,
puede estar además unido a un sistema cíclico aromático
15 condensado, de 5 ó 6 miembros, por ejemplo con un anillo de
piridina o de triazol, de preferencia con un anillo bencé-
nico, pero siendo preferido un heterociclo no condensado
con un sistema de anillo. El sistema de anillo heterocícli-
co que forma el radical R_5 puede estar también total o par-
20 cialmente hidrogenado, pero de preferencia no lo está.

Para el radical R_5 se mencionarán por ejemplo
los siguientes sistemas de anillos fundamentales; tienilo,
furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, iso-
tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo,
25 oxadiazolilo, tetrazolilo, tiazotriazolilo, oxatriazolilo,

1 piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo,
oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditia-
zinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriciazi-
nilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidro
5 pirimidilo, tetrahidropirimidilo, purinilo, así como deri-
vados condensados con benceno, por ejemplo benzoxazolilo,
benzotiazolilo, bencimidazolilo e indolilo.

Son preferidos sistemas de anillos de 5 miembros
con un átomo de azufre o de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitró
10 geno, tales como tiazolilo, en especial tiazol-2-ilo y
tiazol-2-il-N-óxido, tiadiazolilo, en especial 1,3,4-tiadia-
zol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, de preferencia
oxazol-2-ilo, oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo.
Son preferidos además sistemas de anillos de 5 miembros
15 con 2 a 4 átomos de nitrógeno, tal como imidazolilo, de pre-
ferencia imidazol-2-ilo, triazolilo, de preferencia 1,3,4-
-triazol-5-ilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo,
de preferencia 1H-tetrazol-5-ilo y 2H-tetrazolilo. Son pre-
feridos también derivados condensados con benceno, en espe-
20 cial benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-
-ilo.

Además entran preferentemente en consideración
sistemas de anillos de 6 miembros, con 1 a 3, de preferen-
cia 1 a 2, átomos de nitrógeno, como por ejemplo piridilo,
25 tales como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo; pirid-4-ilo, pirimidi-

1 lo, de preferencia pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo, triazini-
lo, de preferencia 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-
-ilo, piridazinilo, en especial piridazin-3-ilo, y pirazi-
nilo. Son preferidos los radicales piridilo, pirimid-2-ilo,
5 pirimid-4-ilo, y piridazinilo, en especial los piridin-N-
-óxidos y piridazina-N-óxidos.

El radical R_5 , en el significado de heterociclo,
puede estar sustituido una o varias veces, entrando en con-
sideración por ejemplo los sustituyentes siguientes:
10 grupos alcoholilo de cadena recta o ramificada, por ejemplo
con 1 a 15 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo,
etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, butilo terciario,
n-hexilo, undecilo y pentadecilo, de preferencia los de 1 a
4 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo,
15 así como grupos alcoholilo de bajo peso molecular con 1 a 4
átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, que están
sustituídos, por ejemplo con arilo, tal como por ejemplo
fenilo o tienilo, con ariloxi, por ejemplo fenoxi, con al-
coholoxi de bajo peso molecular, tal como por ejemplo meto-
20 xi y etoxi, con alcoholoxicarbonilo de bajo peso molecular,
como por ejemplo metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, con ha-
lógeno, tal como por ejemplo cloro o bromo, con hidroxilo,
con acilamido alifático, de preferencia con 1 a 4 átomos
de carbono, como por ejemplo acetamido, con acilamido aro-
25 mático, tal como por ejemplo benzamido, con amino, con al-

1 cohilamino con 1 a 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilamino o etilamino, con dialcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo dimetilamino o dietilamino, pudiendo también los radicales alcohol del grupo dial-

5 cohilamino estar cerrados para formar un anillo de 5 a 7 miembros, eventualmente interrumpido por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno o nitrógeno, por ejemplo morfolino o piperazino, con trifluorometilo, con ciano, con carbamoilo, con carboxi, con carboxialcoholoxi con 1 - 4

10 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo carboximetoxi, con cianoalcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo cianometiloxi, con carbamoil alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo carbamoilmetoxi, con alcoholoxicarboniloxi con

15 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo metoxicarboniloxi, con sulfo, con alcohol-sulfo, de preferencia con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo metil-sulfonilo, con sulfamoilo, con fosfonilo, con alcoholcarbamoiilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por

20 ejemplo metilcarbamoiilo, con dialcoholcarbamoiilo con 1 - 4 átomos de carbono en los alcohol, como por ejemplo dimetilcarbamoiilo, con alcohol- o dialcohol-sulfamoilo con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, con carboxialcoholcarboxamido, de preferencia con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como

1 por ejemplo semiamida de ácido succínico, por cianoalcohol
carboxamido, de preferencia con 1 - 4 átomos de carbono en
el alcohol, como por ejemplo la mononitrilamida de ácido
malónico, con alcoholoxicarbonilalcoholcarboxamido, de pre-
5 ferencia con 1 - 4 átomos de carbono en cada grupo alcohol,
pudiendo eventualmente estar sustituido a su vez el nitro-
geno carboxamídico, como por ejemplo semiamida de éster
metílico de ácido succínico, N-metil-semiamida de éster me-
tílico de ácido succínico.

10 R_5 en el significado de heterociclo, puede estar
además sustituido con cicloalcohol con 3 a 8 átomos de
carbono, tal como por ejemplo ciclopentilo y ciclohexilo,
con alcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejem-
plo metoxi y etoxi, con alqueno con 2 - 4 átomos de car-
15 bono, como por ejemplo alilo, con alquenoiloxi con 3 - 5
átomos de carbono, como por ejemplo aliloiloxi, con alcoholitio
y alquenoilitio con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejem-
plo metilitio y alilitio, con alcóxicarbonilo con 1-4 átomos
de carbono en el alcohol como por ejemplo metoxicarbonilo,
20 con alcoholcarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono en el al-
cohol, como por ejemplo acetilo, con arilcarbonilo, como
por ejemplo benzóilo, con carboxialcoholoxicarbonilo con
1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcohol, como por ejem-
plo carboximetiloxicarbonilo, con cianoalcoholoxicarbonilo
25 con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejem-

1 plo cianometiloxycarbonilo, con carbamoílalcoholoxycarbo-
nilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcoholo, como por
ejemplo carbamoílmtiloxycarbonilo, con alcoholoxycarbo-
nilamino con 1 - 4 átomos de carbono en el alcoxi, como
5 por ejemplo etoxicarbonilamino, con carboxialcoholo con
1 - 4 átomos de carbono en el alcoholo, como por ejemplo
carboximetiltio, con amino, con arilamino, como por ejem-
plo fenilamino, con heteroarilamino, como por ejemplo pi-
rid-2-il-amino, pirid-4-il-amino, con mono- y di-alcohol-
10 -amino con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo me-
tilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, pudiendo
también los dos sustituyentes alcoholo estar cerrados pa-
ra formar un anillo de 5 a 7 miembros, eventualmente in-
terrupto por heteroátomos, tales como por ejemplo oxí-
15 geno o nitrógeno, por ejemplo morfolino, piperidino, pi-
rrolidino y piperazino, con carboxialcoholamino con 1 - 4
átomos de carbono en el alcoholo, como por ejemplo carbo-
ximetilamino, con cianoalcoholamino con 1 - 4 átomos de
carbono en el grupo alcoholo, como por ejemplo cianometil-
20 amino, con alcoholoxycarbonilalcoholamino con 1 - 4 áto-
mos de carbono en el alcoxi o alcoholo, como por ejemplo
metoxicarbonilmetilamino, con sulfoalcoholamino con 1 -
4 átomos de carbono, como por ejemplo sulfometilamino,
con sulfamoílalcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, co-
25 mo por ejemplo sulfamoílmtilamino, con alcoholosulfamoíl-

- 1 alcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono en cada alcohol, como por ejemplo metilsulfamoímetilamino, con dialcohol sulfamoíalcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono en cada alcohol, como por ejemplo dimetilsulfamoímetilamino,
- 5 con alcoholoxisulfonilalcoholamino con 1 - 4 átomos de carbono en los alcoholoxi o alcohol, como por ejemplo metoxisulfonilmetilamino, con óxido, con hidroxí, con hidroxialcohol con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo hidroximetilo e hidroxietilo, con carboxialcoholcarboniloxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo carboximetilcarboniloxi, con cianoalcoholcarboniloxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo cianometilcarboniloxi, con alcoholoxicarbonilalcoholcarboniloxi con 1 - 4 átomos de
- 15 carbono en cada alcohol, como por ejemplo metoxicarbonilmetilcarboniloxi, con carboxialcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo carboximetiloxi, con cianoalcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo cianometoxi, con alcoholoxicarbonilalcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcoholoxi, como por ejemplo metoxicarbonilmetoxi, con carbamoíalcoholoxi con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol, como por ejemplo carbamoímetoxi, con carbamoíalcoholcarboniloxi con 1 - 4 átomos de carbono en el grupo alcohol
- 20 como por ejemplo carbamoímetilcarboniloxi, con sulfocalco-
- 25

1 hiloxi con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo sul-
fometoxi, con sulfamoílalcoholoxi con 1 - 4 átomos de car-
bono, como por ejemplo sulfamoílmotexi, con nitro, con
5 ciano, con halógeno, de preferencia cloro, con trifluoro-
metilo, con mercapto, con carboxi, con carbamoílo, con
carboxialcoholaminocarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono
en el alcoholo, como por ejemplo carboximetilaminocarbo-
nilo, con carbamoílalcoholaminocarbonilo con 1 - 4 átomos
de carbono en el alcoholo, como por ejemplo carbamoílm-
10 tilaminocarbonilo, con alcoholoxicarbonilalcoholaminocar-
bonilo con 1 - 4 átomos de carbono en los alcoholoxi o
alcoholo, como por ejemplo metoxicarbonilmetilaminocarbo-
nilo, con radicales arilo, como por ejemplo fenilo, con
fenilo sustituido, como por ejemplo alcoholoxifenilo con
15 1 - 4 átomos de carbono en el alcoxi, como por ejemplo
metoxifenilo y etoxifenilo, con alcoholiltiofenilo con 1-4
átomos de carbono en el alcoholitio, como por ejemplo me-
tiltiofenilo, con halogenofenilo, como por ejemplo cloro-
fenilo, con hidroxifenilo, con aminofenilo, con alcoholami-
20 nofenilo o dialcoholaminofenilo con 1 - 4 átomos de carbo-
no en el alcoholo, como por ejemplo metilaminofenilo o di-
metilaminofenilo, con alcoholifenilo, en especial alcohol-
fenilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcoholo, como
por ejemplo ter-butilfenilo, tolilo o cetilfenilo, con
25 hidroxialcoholifenilo con 1 - 4 átomos de carbono en el al-

1 cohilo, como por ejemplo hidroxietilfenilo, con halógeno
alcoholfenilo con 1 - 4 átomos de carbono en el alcohol,
como por ejemplo trifluorometilfenilo o clorometilfenilo,
con alcoholoxialcoholfenilo con 1 - 4 átomos de carbono
5 en los alcoholoxi o alcohol, como por ejemplo metoxime-
tilfenilo, alquencilfenilo con 2 a 6, de preferencia 3 - 5
átomos de carbono en el alquencil, como por ejemplo alil-
fenilo, alquenciloxifenilo con 2 - 6, de preferencia 3 - 5,
10 átomos de carbono en el alquenciloxi, como por ejemplo ali-
loxifenilo, cianofenilo, carbamoilfenilo, carboxifenilo,
alcoholoxicarbonilfenilo con 1 - 4 átomos de carbono en
el alcohol, como por ejemplo metoxicarbonilfenilo, al-
coholcarboniloxifenilo con 1 - 4 átomos de carbono en el
15 alcohol, como por ejemplo acetoxifenilo, sulfofenilo,
alcoholoxisulfofenilo con 1 - 4 átomos de carbono en el
alcoxi, como por ejemplo metoxisulfofenilo, sulfamoilfe-
nilo, nitrofenilo, bifenilo, o radicales naftilo o hete-
rocíclicos, eventualmente sustituidos correspondientemente,
que se derivan de anillos heterocíclicos con 5 ó 6 miem-
20 bros con 1 a 4 heteroátomos, en especial nitrógeno, azu-
fre u oxígeno, como por ejemplo piridilo, furilo, quino-
lilo, isoquinolilo, tienilo, tiazolilo, N-pirrolilo, pi-
rrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tetrazoli-
lo y triazolilo.

25

Como sustituyentes para R_5 , en el significado

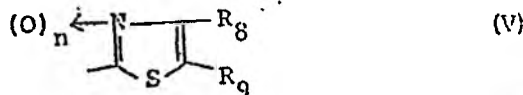
1 de heterociclo, entran en consideración además:
cianoalcoholaminocarbonilo con 1 - 4 átomos de carbono,
como por ejemplo cianometilaminocarbonilo, carboxialcohol
carboxamido con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo
5 semiamida de ácido succínico, alcoholoxialcoholcarboxami-
do con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo semiamida
de éster metílico de ácido succínico, cianoalcoholcarbo-
xamido con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo ni-
10 trilomonoamida de ácido malónico, alcoholcarbamoilo con
1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilaminocar-
bonilo, dialcoholcarbamoilo con 1 - 4 átomos de carbono,
como por ejemplo dimetilaminocarbonilo, pudiendo también
los dos radicales alcoholo estar cerrados para formar un
anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos de carbono, que pue-
15 de estar interrumpido por nitrógeno, azufre u oxígeno,
tal como por ejemplo morfolinecarbonilo, alcoholoxicarbo-
nilalcoholoxialcoholo con 1 - 4 átomos de carbono, como
por ejemplo metiloxicarbonilalcoholoxialcoholo, alcohol
carbamoilalcoholoxialcoholo con 1 - 4 átomos de carbono,
20 como por ejemplo metilcarbamoilmetiloximetilo, alcoholoxi-
alcoholaminocarbonilalcoholo, como por ejemplo metiloxi-
metilaminocarbonilmetilo, un grupo amino o un grupo amino
sustituído una vez con alcoholo inferior, que puede estar
acilado por ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos
25 inferiores, como por ejemplo acetamido o benzamido, así

05018

1 como un radical arilo o heteroaromático sustituido con
trifluorometilo o alcoholcarboxi con 1 - 4 átomos de car-
bono. El número de 1 - 4 átomos de carbono indicado en
este párrafo se refiere en cada caso a uno de los grupos
5 alcoholo contenidos en los radicales.

De los anillos de 5 miembros con 2 - 4 hetero-
átomos, tales como nitrógeno, azufre y oxígeno, siendo
preferentemente al menos un heteroátomo nitrógeno, y
de los anillos de 6 miembros con 1 - 3 heteroátomos, en
10 especial átomos de nitrógeno, preferidos para R_5 según la
invención, se mencionarán los siguientes radicales de las
fórmulas generales II - VII como ejemplos de radicales
especialmente preferidos. En la definición de los susti-
tuyentes, "inferior" significa en cada caso el número de
15 1-4 átomos de carbono, y en el caso de un radical insatu-
rado de 2 - 4 átomos de carbono.

a) Radical tiazolilo de la fórmula general V



20

en la que R_8 y R_9 pueden ser iguales o diferentes, y re-
presentan hidrógeno, alcoholo inferior recto o ramificado
que eventualmente puede estar sustituido por halógeno,
25 alcoholoxi inferior, hidroxilo, amino, alcoholamino inferior,

25

1 dialcoholamino inferior, trifluorometilo o fenilo, alque-
nilo inferior recto o ramificado, un anillo carbocíclico
con 3 - 8 átomos de carbono, amino, alcoholamino inferior,
5 dialcoholamino inferior, acilamido alifático inferior,
carboxialcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholo infe-
rior, carbamoílalcoholo inferior, carboxi, carbamoílo,
ciano, cianoalcoholo, alcoholoxicarbonilo inferior, car-
boxialcoholaminocarbonilo inferior, alcoholoxicarbonilal-
coholaminocarbonilo inferior, cianoalcoholaminocarbonilo,
10 carboxialcoholcarboxamido inferior, alcoholoxicarbonilal-
coholcarboxamido inferior, cianoalcoholcarboxamido infe-
rior, carboxialcoholtio inferior, un radical heteroarilo
eventualmente sustituido, o un radical fenilo eventualmen-
te sustituido con uno o dos átomos de halógeno, alcoholo
15 inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcoholamino inferior,
dialcoholamino inferior, alcoholtio inferior, ciano o
trifluorometilo, pudiendo formar R_8 y R_9 conjuntamente un
anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos de carbono, eventual-
mente sustituido, y n representa 0 ó 1.

20 Como ejemplos se citarán en especial:

1,3-tiazol-2-ilo

4-metil-1,3-tiazol-2-ilo

4-ter-butí-1,3-tiazol-2-ilo

4-n-propil-1,3-tiazol-2-ilo

25 4-ctil-1,3-tiazol-2-ilo

05018

- 1 5-amino-1,3-tiazol-2-ilo
5-acetamido-1,3-tiazol-2-ilo
5-metilamino-1,3-tiazol-2-ilo
benzotiazol-2-ilo
- 5 5-clorc-benzotiazol-2-ilo
4-metil-3-oxi-1,3-tiazol-2-ilo
3-oxi-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo
4-(4-clorofenil)-3-oxi-1,3-tiazol-2-ilo
3-oxi-1,3-tiazol-2-ilo
- 10 4-(4-bromofenil)-3-oxi-1,3-tiazol-2-ilo
3-oxi-4-(para-tolil)-1,3-tiazol-2-ilo
4-(para-metoxifenil)-3-oxi-1,3-tiazol-2-ilo
4-metil-3-oxi-5-fenil-1,3-tiazol-2-ilo
5-metil-3-oxi-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo
- 15 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo
4-trifluorometil-1,3-tiazol-2-ilo
4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo
4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-ilo
4-(3-piridil)-1,3-tiazol-2-ilo
- 20 4-carboximetil-1,3-tiazol-2-ilo
3-carboxi-4-metil-1,3-tiazol-2-ilo
4-carboxi-1,3-tiazol-2-ilo
4-etiloxicarboxi-5-amino-1,3-tiazol-2-ilo
5-amino-4-carboxi-1,3-tiazol-2-ilo
- 25 5-carboximetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo

1

Como ejemplos se citarán en especial:

1-oxi-pirid-2-ilo

3-metil-1-oxi-pirid-2-ilo

4-metil-1-oxi-pirid-2-ilo

5

1-oxi-pirid-4-ilo

5-metil-1-oxi-pirid-2-ilo

6-metil-1-oxi-pirid-2-ilo

3-etoxi-1-oxi-pirid-2-ilo

5-bromo-1-oxi-pirid-2-ilo

10

pirid-2-ilo

pirid-3-ilo

piridin-4-ilo

3-hidroxi-pirid-2-ilo

3-nitro-pirid-2-ilo

15

5-nitro-pirid-2-ilo

2-amino-6-metil-pirid-3-ilo

4-cloro-1-oxi-piridin-2-ilo

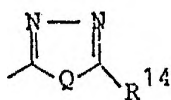
2-carboxi-pirid-4-ilo

3-carboxi-pirid-5-ilo

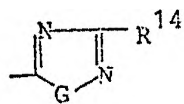
20

4-carboxi-pirid-5-ilo.

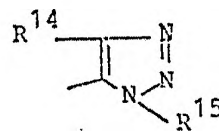
c) Radicales oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo de las fórmulas generales VII, VIIa y VIIb



VII



VII a



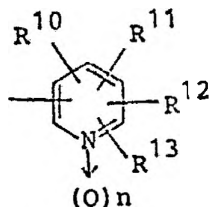
VII b

25

- 1 5-carboximetilcarboxamido-1,3-tiazol-2-ilo
5-carboximetil-4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo
4-(5-nitrotien-2-il)-1,3-tiazol-2-ilo
4-(4-carboxitien-2-il)-1,3-tiazol-2-ilo
5 4-(1-metilpirrol-2-ilo)-1,3-tiazol-2-ilo
4-(5-carbamóil-fur-2-il)-1,3-tiazol-2-ilo
5-carboxi-4-metil-1,3-tiazol-2-ilo.

b) Radical piridilo de la fórmula general VI

10



VI

15

en la que
 R^{10} a R^{13} pueden ser iguales o diferentes, y significan hidrógeno, halógeno, alcoholo o alqueno inferior, recto o ramificado, trifluorometilo, alcoholcarbonilo inferior, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, carboxi, carbamóilo, ciano, alcoholaminocarbonilo inferior, dialcoholamirocarbonilo inferior, alcoholoxicarbonilo inferior, hidroxilo, alcoholoxi inferior, hidroxialcoholo inferior, mercapto, alcoholtio inferior o nitro, y n representa 0 ó 1.

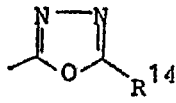
25

05018

1 en las que Q representa oxígeno, azufre ó $>N - R^{15}$, y
G representa oxígeno o azufre, y en que R^{14} significa hi-
drógeno, alcohol inferior recto o ramificado, alqueno inferior
5 5 - 7 átomos de carbono, hidroxil inferior, hidroxialcohol infe-
rior, alcohol inferior, mercapto, alcohol inferior, alcohol inferior,
alcohol inferior, un grupo amino, que eventual-
mente puede estar sustituido con uno o dos radicales al-
cohol inferiores, que pueden también formar conjuntamen-
10 te un anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos de carbono,
acilamido alifático o aromático inferior, un grupo amino-
alcohol inferior, que eventualmente puede estar sustitui-
do con uno o dos radicales alcohol inferiores rectos o
ramificados, que también pueden formar conjuntamente un
15 anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos de carbono, o puede
estar acilado por un ácido carboxílico alifático o aromá-
tico inferior, trifluorometilo, alcohol carbonil alcohol-
amido inferior, carboxil alcoholamido inferior, cianoalco-
hilmido inferior, alcohol carbonil alcohol alcohol
20 inferior, carboxil alcohol inferior, alcohol carbonil al-
cohol inferior, cianoalcohol inferior, carboxil, carba-
moilo, ciano, carbamoilo alcohol inferior, alcohol car-
bonil inferior, alcohol carbamoilo inferior, dialcohol-
carbamoilo inferior, sulfalcohol inferior, sulfamoilo al-
cohol inferior, alcohol sulfamoilo alcohol inferior, dial-

1 cohilsulfamoílalcoholo inferior, alcoholcarbamoílalcoholo inferior, dialcoholcarbamoílalcoholo inferior, alcoholoxi-carbonilalcoholoxialcoholo inferior, carboxialcoholoxialcoholo inferior, carbamoílalcoholoxialcoholo inferior, alcoholcarbamoílalcoholoxialcoholo inferior, alcoholoxialcoholaminocarbonilalcoholo inferior, carboxialcoholitio inferior, y un radical arilo o heterocíclico eventualmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, hidróxi, alcoholoxi inferior, alcoholo inferior recto o ramificado, alqueno inferior recto o ramificado, trifluorometilo, 5 ciano, amino, carboxi, alcoholoxicarbonilo inferior, sulfato, carbamoilo, sulfamoilo, alcoholcarboxi inferior, alcoholcarbonilo inferior, alcoholamino inferior, nitro, 10 dialcoholamino inferior, de preferencia un radical fenilo, naftilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo o 15 piridilo, o un grupo arilamino o heteroarilamino, o arilalcoholo inferior, y en la que 20 R^{15} puede ser hidrógeno, alcoholo inferior recto o ramificado, alqueno inferior recto o ramificado, carboxialcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholo inferior, cianoalcoholo inferior, sulfoalcoholo inferior, sulfamoílalcoholo inferior, cohilsulfamoílalcoholo inferior, dialcoholcarboxi inferior, alcoholcarboxi inferior, alcoholcarbonilo inferior, alcoholamino inferior, nitro, 25 cohilsulfamoílalcoholo inferior, alcoholcarbamoílalcoholo

1 inferior, dialcoholcarbamoilalcoholo inferior, alcoholoxi-
carbonilalcoholoxialcoholo inferior, carboxialcoholoxial-
coholo inferior, carbamoilalcoholoxialcoholo inferior, al-
coholcarbamoilalcoholoxialcoholo inferior, hidroxil, hidro-
5 xialcoholo inferior, un grupo amino, que eventualmente pue-
de estar acilado con un ácido carboxílico alifático infe-
rior o que puede estar alcoholado con uno o dos radicales
alcoholo inferiores, arilalcoholo inferior, alcoholoxial-
coholo inferior, un anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos
10 de carbono, un radical pirrolilo, que eventualmente puede
estar sustituido con uno o dos grupos alcoholo inferiores,
un radical arilo o heterocíclico, eventualmente sustitui-
do con carboxi, ciano, trifluorometilo, carbamoilo, amino,
alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, alcoholo
15 inferior, sulfo, sulfamoilo, alcoholoxicarbonilo inferior,
hidroxil, hidroxialcoholo inferior, alcoholcarbonilo infe-
rior, o alcoholoxi inferior, de preferencia un radical fe-
nilo o piridino.

20 Como ejemplos de  se mencionarán

- en especial
- 1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 2-fenil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 25 2-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo

- 1 2-(2-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-ciclohexil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 5 2-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(3-furil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 10 2-propil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-butil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-etil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 15 2-(3-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(4-clorofenil)-tienil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-tiazolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(3-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-tolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 20 2-(3-tolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(4-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-bencil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(1-naftil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(2-pirrolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 25 2-(4-imidazolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo

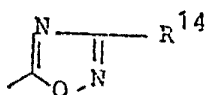
- 1 2-(5-pirazolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(etoxicarbonilmetoximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(carboximetoximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
- 5 2-carbamofil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(N-metilcarbamofil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(N-etilcarbamofil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(N,N-dimetilcarbamofil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo
2-(N,N-dimetilaminometil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo,
- 10 de
- The diagram shows a 1,3,4-thiadiazole ring. The nitrogen atoms are at positions 1 and 3, and the sulfur atom is at position 4. The 5-position of the ring is substituted with an R¹⁴ group. The ring is drawn with double bonds between N1 and C5, and between N3 and C5.
- 1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-butil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 15 2-propil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-fenil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-acetamido-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 20 2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(N-metilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-isobutilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-piperidino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-pirrolidino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 25 2-aminometil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo

05018

- 1 2-acetamidometil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-benzamido-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(β -piperidinoetil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(2-piridilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
5 2-(3-piridilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(1,3-tiazol-2-il-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(1,3,4-triazolil-2-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(tetrazolil-5-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-dimetilaminometil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
10 2-metilaminometil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-etil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
15 2-(2-piridil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(3-piridil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(2-tienil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(2-furil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
20 2-(3-furil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-isopropil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
25 2-(1-naftil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo

- 1 2-(2-quinolil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(1-isoquinolil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(β -metoxicarbonilpropionilamido)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(β -carboxipropionilamido)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 5 2-carboximetoximetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-etiloxicarbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(α -carboxiacetamido)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(α -cianoacetamido)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 10 2-(metoxicarbamoilacetamido)-1H-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1H-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(N,N-dietilcarbamoilmetil)-1H-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(N,N-dipropilcarbamoilmetil)-1H-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(N,N-dibutilcarbamoilmetil)-1H-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 15 2-(acetamidoetil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(2-aminoetil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(isobutiriloximetil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 20 2-(etoxicarbonilmetoximetil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(carbamoilmetoximetil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-(N-metilcarbamoil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-isobutil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
2-metoxipropilaminocarbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 25 2-carboxietil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo

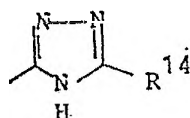
- 1 2-sulfoetil-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
 2-carboxi-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
 2-fenilamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
 2-orto-carboxibenzoílamino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
- 5 2-(1-carboxietiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
 2-(1-carboxi-1-metiletil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo
 de



- 10 1,2,4-oxadiazol-5-ilo
 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
 3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo
 de

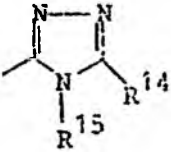


- 1,2,4-tiadiazol-5-ilo
 3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo
- 20 3-metilmercapto-1,2,4-tiadiazol-5-ilo
 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo
 3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo
 de



- 1 2-metil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-etil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-amino-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 5 2-trifluorometil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(β -piperidinoetil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(β -dietilaminoetil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-hidroxi-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(4-piridil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 10 2-ter-butil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(3-piridil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-piridil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-acetamido-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-propionilamido-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 15 2-benzamido-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-furil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(3-furil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2- metoximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 20 2-(4-sulfamoilfenil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-fenil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(4-metoxifenil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(4-clorofenil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-metilpirid-4-il)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 25 2-fenoximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo

05018

- 1 2-etoximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-etoxietil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-aminoetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-acetamidometil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 5 2-etiloxicarbonilmetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(β -carbometoxipropionilamido)1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carboximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carboximetoximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-etiloxicarbonilmetoximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 10 2-etoxicarbonil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carbamoíl-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carbamoílmatoximetil-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(N-etilcarbamoílmatoximetil)-1H-1,3,4-triazol-5-ilo
- 15 de  con R¹⁵ \neq hidrógeno
2-amino-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-ilo
1,2-dimetil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 20 2-hidroxi-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-furil)-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-2-(2-tienil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 25 1-metil-2-(2-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo

- 1 2-(3-furil)-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-2-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-etil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-etil-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 5 1-etil-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-etil-2-(2-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(3-furil)-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-etil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-etil-2-(2-furil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 10 1-etil-2-(2-tienil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1,2-dietil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-propil-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(2-furil)-1-propil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-propil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 15 1-isopropil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-alil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-butil-1-(2-furil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-ciclohexil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-bencil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 20 1-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metoximetil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-metil-1-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-clorofenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 25 2-hidroxi-1-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo

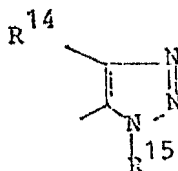
05018

- 1 2-amino-1-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-fenil-2-propil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(1-piperidinometil)-1-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-(β -dietilaminoetil)-1-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 5 1-(4-etoxifenil)-2-(β -piperidinoetil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-clorofenil)-2-dimetilaminometil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-fenil-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(3-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
2-hidroxi-1-(2-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 10 1-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(2-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-etoxifenil)-2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-clorofenil)-2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 15 1-amino-2-(2-hidroxiifenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-(4-fluorofenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-(2-bromofenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-(2-metoxifenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 20 1-amino-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-(2-tienil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-ciclohexil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-etil-1-amino-1,3,4-triazol-5-ilo
- 25 2-fenil-1-fenilamino-1,3,4-triazol-5-ilo

- 1 2-etil-1-etilamino-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-metiltio-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-mercapto-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-2-bencil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 5 1-acetamido-2-etil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-etil-1-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-1,3,4-triazol-5-ilo
2-etil-1-(pirrol-1-il)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-metil-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-alil-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 10 1-fenil-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-amino-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-etoxifenil)-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-etoxifenil)-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-metoxifenil)-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-ilo
- 15 1-(4-etoxifenil)-2-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-(4-etoxifenil)-2-(4-aminofenil)-1,3,4-triazol-5-ilo
1,2-difenil-1,3,4-triazol-5-ilo
1,2-di-para-tolil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-alil-2-fenil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 20 1-amino-2-carboximetil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carboximetil-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carboximetoximetil-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-carboximetil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-ilo
1-carbamoilmetil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-ilo
- 25 1-sulfoetil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-ilo

- 1 2-etoxicarbonilmetoximetil-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carbamóil-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-carbamóilmetoximetil-1-metil-1,3,4-triazol-5-ilo
2-etoxicarbonil-1-(4-metoxibencil)-1,3,4-triazol-5-ilo
5 1-amino-2-carboximetiltio-1,3,4-triazol-5-ilo

de

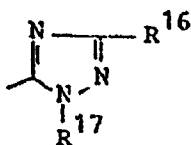


- 10 1H-1,2,3-triazol-5-ilo
1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo
1,4-dimetil-1,2,3-triazol-5-ilo
1H-4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo
1,4-dietil-1,2,3-triazol-5-ilo
15 4-carboxi-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-(2-carboxietil)-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-(3-carboxipropil)-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-(1-carboxi-1-metiletal)-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-(2-carboxi-2-metilpropil)-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
20 4-N-metilcarbamóil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-N-etilcarbamóil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-N-propilcarbamóil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo
4-N-butilcarbamóil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo.

d) Radical triazolilo de la fórmula general VIII

25

1



(VIII)

5

en la que R¹⁶ y R¹⁷, que pueden ser iguales o diferentes, significan alcoholo inferior recto o ramificado, alqueni-
lo inferior recto o ramificado, alcoholoxialcoholo infe-
rior, hidroxí, hidroxialcoholo, alcoholoxi inferior, al-
coholcarbonilo inferior, o un radical fenilo eventualmen-
te sustituido, y además R¹⁶ puede representar hidrógeno.

10

Como ejemplos se citarán en especial:

15

- 1-metil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 1-butil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 1-fenil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 1-metoximetil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 1,3-dimetil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 1-alil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 3-hidroxi-1-metil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 3-hidroxi-1-isopropil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 3-hidroxi-1-fenil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 3-etil-1-metil-1,2,4-triazol-5-ilo
- 3-metil-1-fenil-1,2,4-triazol-5-ilo.

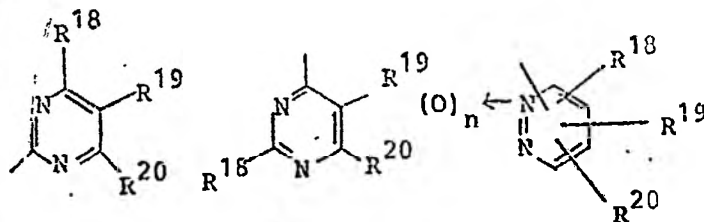
20

e) Un radical pirimidinilo y piridazinilo de
las fórmulas generales IX, IXa y IXb

25

05018

1



5

(IX)

(IX a)

(IX b)

10

15

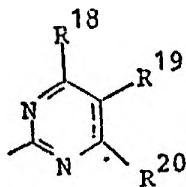
20

25

en las que R^{18} a R^{20} , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, halógeno, alcohol inferior recto o ramificado, alqueno inferior recto o ramificado, mercapto, alcohilitio inferior, hidroxilo inferior, hidroxialcohol inferior, alcoholoxi inferior, alcoholcarbonilo inferior, alcoholoxialcohol inferior, un grupo amino, que eventualmente puede estar sustituido con uno o dos radicales alcohol inferiores, carboxialcohol inferior, carboxi, ciano, alcoholoxycarbonilo inferior, un grupo carbamilo, que eventualmente puede estar sustituido con uno o dos grupos alcohol inferiores, que a su vez pueden formar un anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos de carbono, que eventualmente puede estar interrumpido con nitrógeno o azufre, alcoholoxycarbonilalcoholamido inferior, carboxialcoholamido inferior, cianoalcohol inferior, un radical fenilo eventualmente sustituido, o carboxialcohilitio inferior, y los anillos heterocíclicos pueden estar también parcialmente hidrogenados, y n representa 0 ó 1.

1

Como ejemplos se citarán en especial:



5

4,6-diamino-pirimidin-2-ilo

4-amino-6-hidroxi-pirimidin-2-ilo

5,6-diamino-4-hidroxi-pirimidin-2-ilo

4,5-diamino-pirimidin-2-ilo

10

4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-ilo

4,6-dihidroxi-pirimidin-2-ilo

4-hidroxi-pirimidin-2-ilo

4-hidroxi-6-propil-pirimidin-2-ilo

pirimidin-2-ilo

15

4-metil-pirimidin-2-ilo

4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo

4-mercapto-pirimidin-2-ilo

4-metiltio-pirimidin-2-ilo

1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo

20

ácido 4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il-5-acético

ácido 4-hidroxi-pirimidin-2-il-5-carboxílico

ácido 4-amino-pirimidin-2-il-5-carboxílico

éster metílico de ácido 4-amino-pirimidin-2-il-5-carboxílico

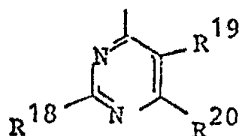
éster etílico de ácido 4-amino-pirimidin-2-il-5-carboxílico

25

ácido 4-hidroxi-pirimidin-2-il-5-acético

05018

- 1 4-hidroxi-5-piperidin-carbonil-pirimidin-2-ilo
ácido 4-cloro-pirimidin-2-il-5-carboxílico
4-(β -carboxipropionilamido)-6-hidroxi-pirimidin-2-ilo
5-cianoetil-4-hidroxi-6-metilpirimidin-2-ilo
5 de

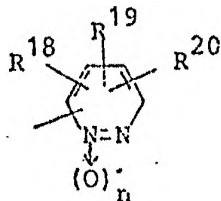


- 10 2-hidroxi-pirimidin-4-ilo
pirimidin-4-ilo
5-etoxicarbonil-6-metil-2-fenil-pirimidin-4-ilo
6-etoxi-5-etoxicarbonil-2-fenil-pirimidin-4-ilo
5-etoxicarbonil-6-amino-2-fenil-pirimidin-4-ilo
15 5-ciano-2-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-ilo
5-acetil-2,6-dimetil-pirimidin-4-ilo
5-etoxicarbonil-2,6-dimetil-pirimidin-4-ilo
2-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-ilo
6-mercapto-2-metil-pirimidin-4-ilo
20 6-mercaptopirimidin-4-ilo
2-amino-6-mercapto-pirimidin-4-ilo
6-mercapto-2-metiltio-pirimidin-4-ilo
6-carboximetiltio-pirimidin-4-ilo
6-carboximetiltio-2-metil-pirimidin-4-ilo
25 2-amino-4-carboximetiltio-pirimidin-4-ilo

HOE 77/707B

1

de



5

6-metoxi-2-oxi-piridazin-3-ilo

6-butoxi-2-oxi-piridazin-3-ilo

6-etoxi-2-oxi-piridazin-3-ilo

6-cloro-2-oxi-piridazin-3-ilo

10

2-oxi-piridazin-3-ilo

6-metil-1-oxi-piridazin-3-ilo

6-metil-2-oxi-piridazin-3-ilo

piridazin-3-ilo

6-hidroxi-piridazin-3-ilo

15

6-cloro-1-oxi-piridazin-3-ilo

5-etoxicarbonil-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

5-carboxi-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

4-etoxicarbonil-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

4-metil-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

20

4-etil-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

5-etoxicarbonil-6-hidroxi-4-metil-piridazin-3-ilo

5-etoxicarbonil-4-etil-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

4-etoxicarbonil-5-etil-6-hidroxi-piridazin-3-ilo

4-etoxicarbonil-6-hidroxi-5-metilpiridazin-3-ilo

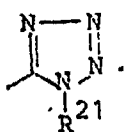
25

6-mercaptopiridazin-3-ilo

05018

1

f) Radical tetrazolilo de la fórmula general X



5

10

en la que R^{21} representa hidrógeno, alcoholo inferior recto o ramificado, alquenilo inferior recto o ramificado, alcoholoxialcoholo inferior, un radical arilo o heteroarilo eventualmente sustituido, un anillo carbocíclico con 5 - 7 átomos de carbono, arilalcoholo inferior, carbonilalcoholo inferior, cianoalcoholo inferior, alcoholoxi-carbonilalcoholo inferior, sulfoalcoholo inferior, sulfamoflalcoholo inferior, alcohol-sulfoalcoholo inferior, alcohol-sulfamoflalcoholo inferior, dialcohol-sulfamoflalcoholo inferior, carbamoflalcoholo inferior, alcohol-carbamoflalcoholo inferior, dialcohol-carbamoflalcoholo inferior, aminoalcoholo inferior, hidroxialcoholo inferior, o alcohol-amidoalcoholo inferior.

15

20

Como ejemplos se mencionarán en especial:

tetrazol-5-ilo

1-etil-tetrazol-5-ilo

1-alil-tetrazol-5-ilo

1-fenil-tetrazol-5-ilo

25

1-butil-tetrazol-5-ilo

- 1 1-bencil-tetrazol-5-ilo
1-(4-fluorofenil)-tetrazol-5-ilo
1-isopropil-tetrazol-5-ilo
1-(2-piridil)-tetrazol-5-ilo
- 5 1-ciclohexil-tetrazol-5-ilo
1-(2,4-diclorofenil)-tetrazol-5-ilo
1-(2-tolil)-tetrazol-5-ilo
1-(4-nitrofenil)-tetrazol-5-ilo
1-(4-dimetilaminofenil)-tetrazol-5-ilo
- 10 1-metoximetil-tetrazol-5-ilo
1-metil-tetrazol-5-ilo
1-propil-tetrazol-5-ilo
1-ciclopentil-tetrazol-5-ilo
1-(4-clorofenil)-tetrazol-5-ilo
- 15 1-carboximetil-tetrazol-5-ilo
1-carboxietil-tetrazol-5-ilo
1-cianometil-tetrazol-5-ilo
1-sulfometil-tetrazol-5-ilo
1-sulfoetil-tetrazol-5-ilo
- 20 1-sulfopropil-tetrazol-5-ilo
1-sulfamoíl-tetrazol-5-ilo
1-sulfamoíletil-tetrazol-5-ilo
1-(2-N,N-dimetil-sulfamoíletil)-tetrazol-5-ilo
1-(3-sulfamoílpropil)-tetrazol-5-ilo
- 25 1-(2-sulfo-1-metiletíl)-tetrazol-5-ilo

- 1 1-(4-sulfobutil)-tetrazol-5-ilo
 1-(2-carbamóiletíl)-tetrazol-5-ilo
 1-(N-metilcarbamóilmetil)-tetrazol-5-ilo
 1-(N,N-dimetilcarbamóilmetil)-tetrazol-5-ilo
- 5 1-(2-carbamóilpropil)-tetrazol-5-ilo
 1-(3-carboxipropil)-tetrazol-5-ilo
 1-(2-carboxi-1-metiletíl)-tetrazol-5-ilo
 1-(4-dimetilaminofenil)-tetrazol-5-ilo
 1-acetamidoetil-tetrazol-5-ilo
- 10 1-(2-hidroxietyl)-tetrazol-5-ilo
 1-etoxicarbonilmetil-tetrazol-5-ilo
 1-(2-aminoetyl)-tetrazol-5-ilo
 1-(3-metoxipropil)-tetrazol-5-ilo

15 Si en la definición de los radicales R^8 a R^{21} no aparecen sustituyentes más detalladamente explicados o indicaciones sobre determinados sistemas de anillos, tales radicales corresponden a las exposiciones precedentes sobre las posibilidades generales de sustitución del radical R^5 en el significado de "heterociclo". Al mismo tiempo

20 son ilustrados más ampliamente por la recopilación tabular, incluida en cada caso, de radicales especiales.

Como ejemplos del radical heterocíclico R_5 se mencionarán además:

- 1,2,3-tiadiazol-5-ilo
- 25 1,2,4-tiadiazol-3-ilo

- 1 1,2,5-tiadiazol-3-ilo
1,2,3-oxadiazol-5-ilo
4,5-dimetil-oxazol-2-ilo
4-fenil-oxazol-2-ilo
- 5 benzoxazol-2-ilo
oxazolin-2-ilo
imidazol-2-ilo
imidazolin-2-ilo
bencimidazolin-2-ilo
- 10 1-metil-imidazolin-2-ilo
2-furilo
2-tiofenilo
2-pirrolilo
2-tiazolinilo
- 15 3-isoxazolilo
3-pirazolilo
tiatriazol-5-ilo
purinilo
pirazinilo
- 20 2-metilmercapto-6-fenil-1,3,5-triazin-4-ilo
5-metil-6-hidroxi-1,3,4-triazin-2-ilo
5-fenil-4H-1,3,4-tiadiazin-2-ilo
5-hidroxi-4H-1,3,4-tiadiazin-2-ilo
3-hidroxi- $\overline{4,5-b7}$ -piridazin-6-ilo
- 25 tetrazol- $\overline{4,5-b7}$ -piridazin-6-ilo

1

Si R^5 representa el radical $\begin{matrix} Z \\ | \\ -P \\ | \\ R^6 \\ | \\ R^7 \end{matrix}$, los radicales R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, pueden poseer los significados siguientes:

5

alcohilo recto o ramificado con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, de preferencia metilo, alquenilo recto o ramificado con 2 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo alilo, alco-

10

xi recto o ramificado con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi, propiloxi, isobutiloxi, alqueniloxi recto o ramificado con 1 - 4 átomos de carbono, como por ejemplo aliloxi,

15

arilo, en especial fenilo, que también puede estar sustituido, por ejemplo con alcohilo o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono, en especial metilo o metoxi, o con halógeno, en especial cloro,

anillo carbocíclico con 3 - 8 átomos de carbono, como por ejemplo ciclohexilo.

Como ejemplos se citarán en especial:

20

α) para Y en el significado de $\begin{matrix} S \\ | \\ -S-P \\ | \\ R^6 \\ | \\ R^7 \end{matrix}$ el radical de los ácidos

dimetil-ditiofosfínico

butil-metil-ditiofosfínico

etil-metil-ditiofosfínico

25

isobutil-metil-ditiofosfínico

- 1 metil-fenil-ditiofosfínico
 difenil-ditiofosfínico
- 0-metil-metil-ditiofosfónico
 0-etil-metil-ditiofosfónico
- 5 0-etil-etil-ditiofosfónico
 0-etil-propil-ditiofosfónico
 0-metil-(4-metoxifenil)-ditiofosfónico
 0-metil-isobutil-ditiofosfónico
 0-metil-ciclohexil-ditiofosfónico
- 10 0,0-dimetil-ditiofosfórico
 0,0-dietyl-ditiofosfórico
 0,0-dipropil-ditiofosfórico
- y
- 15 β) para Y en el significado de $-S-P \begin{matrix} O \\ \parallel \\ R^6 \\ \diagdown \\ R^7 \end{matrix}$ el radical
 de los ácidos
- 0-metil-metiltiofosfónico
 0-etil-metil-tiofosfónico
 isobutil-metil-tiofosfónico
- 20 0-etil-etil-tiofosfónico
 0-etil-propil-tiofosfónico

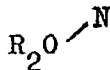
Los compuestos de cefem de la fórmula general II,
 a utilizar según la invención, son conocidos de la biblio-
 grafía o pueden ser preparados según los datos de la bi-
 bliografía, por ejemplo según las indicaciones de E.F.

1 Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biolo
gy, Academic Press, Nueva York y Londres, 1972, o - si en
la fórmula II X representa oxígeno o CH₂ - según J. Amer.
Chem. Soc. 96, pág. 7582 y 7584 (1974). Compuestos en que
5 A tiene el significado de -CH₂S-heterociclo y R₃ el de gru
pos éster son objeto de la DOS 23 59 402.

Para obtener los compuestos de la fórmula I con
el grupo R₂O en posición sin, que en el presente texto se
representa siempre como $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ N-OR_2 \end{array}$ para diferenciarla de la

10

posición anti $\begin{array}{c} -C- \\ | \\ N \end{array}$,



es conveniente procurar que ya el material de partida de
la fórmula general III se presente como compuesto sin. En-
15 tonces, si se mantienen las condiciones de reacción suaves
habituales para las reacciones con los compuestos sin, se
obtienen por regla general los productos finales sin. No
obstante puede suceder ocasionalmente que aparezcan tam-
bién pequeñas cantidades del correspondiente compuesto an-
20 ti como impurezas en el producto final, que - si se desea-
pueden ser separadas por los métodos de laboratorio conoci-
dos, como por ejemplo recristalización.

20

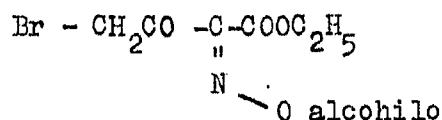
Los ácidos carboxílicos de la fórmula general
III, empleados para la acilación, se pueden preparar por
25 diferentes procedimientos.

25

1

Así, por ejemplo, se obtienen compuestos de la fórmula III con R_1 con el significado de hidrógeno y R_2 con el de acilo, por reacción de tiourea con

5



10

y posterior saponificación del grupo éster, realizándose convenientemente la reacción con una cantidad estequiométrica de tiourea, a la temperatura ambiente en un disolvente que contiene agua, como por ejemplo acetona, y la reacción no debe ser realizada durante más de algunas horas, por ejemplo como máximo 2-3 horas.

15

Se puede también hacer reaccionar el grupo α -carbonilo de un éster 2-aminotiazol-4-glioxil-alcohólico ó -aralcohólico sustituido con R_1 en el grupo amino, con un compuesto hidroxilamínico de la fórmula general $\text{H}_2\text{N}-\text{OR}_2$ y a continuación saponificar el éster obtenido, de modo conocido de por sí.

20

La preparación del éster aminotiazol-glioxílico utilizado para esta reacción se describe en la solicitud de patente alemana P 27 10 902.0. Los derivados hidroxilamínicos necesarios para la reacción son conocidos en su mayoría o pueden ser fácilmente preparados según los datos de la bibliografía.

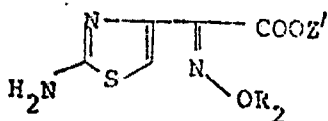
25

La reacción de ambos componentes se realiza en

1 las condiciones descritas en la bibliografía para la reacción de derivados de ácidos glioxílicos con reactivos carbonílicos.

5 Compuestos de la fórmula III en la que R_1 representa un grupo acilo se pueden preparar fácilmente y con rendimientos elevados por acilación de los compuestos anteriormente descritos de la fórmula general

10



en la que Z' representa alcoholo inferior o aralcoholo, con derivados reactivos de ácidos carboxílicos.

15

Se ha manifestado como favorable el empleo de halogenuros de ácidos, en especial de cloruros de ácidos y de bromuros de ácidos. Sin embargo, es especialmente ventajoso el empleo de anhídridos simétricos o asimétricos. La acilación se realiza en presencia de bases, tales como por ejemplo trietilamina, de preferencia a la temperatura ambiente o especialmente a temperaturas aún más reducidas, en disolventes orgánicos, que no impiden la reacción, en especial en hidrocarburos halogenados, como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o tetracloroetileno. Los ésteres obtenidos se transforman a continuación en los ácidos carbo-

25

1 xilicos libres.

5 Si en la fórmula III, R_1 , con el significado de acilo, representa un radical acilo alifático, que además está sustituido con un radical nucleófilo definido como Y, como por ejemplo nucleófilo con nitrógeno o con oxígeno, pero en especial por el grupo S-nucleófilo R_5-S- , teniendo R_5 el significado antes indicado, la acilación anteriormente descrita se realiza convenientemente con derivados activados de ácidos α -halogenoalcohólicos, como por ejemplo 10 cloruro de cloroacetilo, cloruro de α -bromopropionilo o bromuro de bromoacetilo, que en posición α pueden llevar además arilo, de preferencia fenilo, y a continuación el halógeno se hace reaccionar con un mercaptano de la fórmula $HS-R_5$, y así se intercambia por $-SR_5$.

15 La reacción de intercambio se realiza en disolventes orgánicos o inorgánicos, de preferencia en agua, en presencia de bases orgánicas o inorgánicas, tales como por ejemplo trietilamina o bicarbonato sódico, por ejemplo a 20 temperaturas entre aproximadamente 10 y 80°C, pero en especial a la temperatura ambiente.

Si en la fórmula III el radical R_1 representa un grupo arilsulfonilo o alcohilsulfonilo, estos compuestos de la fórmula III se obtienen por reacción de derivados activados de ácidos alcohilsulfónicos o arilsulfónicos con 25 compuestos de la fórmula

1



5

y saponificación posterior.

10

Como derivados activados de ácidos sulfónicos entran en consideración en especial los halogenuros de ácidos sulfónicos conocidos por la bibliografía, como por ejemplo cloruros de ácidos sulfónicos, así como los anhídridos simétricos.

15

La reacción se realiza en presencia de bases en disolventes orgánicos, que no impiden la reacción. Como bases son adecuadas ante todo bases orgánicas, tales como por ejemplo N,N-dimetilanilina o trietilamina. Como disolventes orgánicos, que no impiden la reacción, entran en consideración, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, o amidas terciarias, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura ambiente.

20

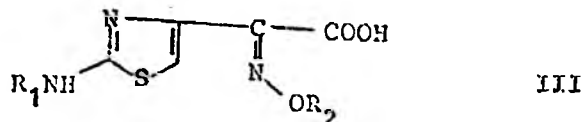
25

Si en la fórmula general III el radical R_1 representa un grupo fácilmente eliminable de nuevo, su introducción en el grupo amino puede realizarse del modo conocido para los grupos protectores de amino a partir de la química

1 evitar una posible transposición eventual del grupo oxima a la forma anti.

Los derivados reactivos de ácidos carboxílicos de la fórmula general III

5



10 capaces de la formación de amidas, utilizados según la invención para la reacción de acilación a), se pueden obtener a partir de los ácidos carboxílicos por procedimientos conocidos de la bibliografía. Como ejemplos de derivados reactivos se mencionarán los ésteres activados, por ejemplo

15 los ésteres para-nitrofenílicos, los ésteres triclorofenílicos, las azidas o los anhídridos. Un procedimiento preferido para la activación del grupo carboxilo consiste en transformarlo en un anhídrido simétrico. Los procedimientos para la preparación de anhídridos simétricos son conocidos

20 de la bibliografía, y corresponden a los métodos generalmente utilizados en la química de los péptidos. Por ejemplo, a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III se obtienen, con agentes de condensación, tales como por ejemplo carbodiimidas disustituídas en N,N, tales como

25 por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, los anhídridos inter-

1 nos, que a continuación se hacen reaccionar con los ácidos aminocefemcarboxílicos de la fórmula II en disolventes orgánicos.

5 La preparación de los compuestos de la fórmula general I por acilación de compuestos de la fórmula II con los ácidos carboxílicos de la fórmula III se puede llevar a cabo en condiciones experimentales variables, por ejemplo con empleo de diferentes disolventes. Como disolventes, son adecuados, por ejemplo, disolventes orgánicos, tales como
10 por ejemplo hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, pero también agua o mezclas de agua y disolventes orgánicos, que son mezclados intensamente con agua. Para una buena realización de la reacción es conveniente llevar a disolución los derivados de aminolactama de la fórmula II.
15

20 Si se emplean ésteres aminocefémicos de la fórmula general II, en la que por consiguiente R_3 representa uno de los grupos éster anteriormente definidos, la reacción se realiza preferentemente en disolventes orgánicos, en los que los ésteres son generalmente bien solubles. Como ejemplos de tales disolventes se mencionarán hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, pero también amidas terciarias, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida.

25 Los grupos éster mencionados anteriormente para

1 R_3 comprenden por una parte aquéllos que son conocidos,
por ejemplo, de la química de los péptidos como grupos pro-
tectores de carboxilo, fácilmente separables (véase por
ejemplo E. Schröder y K. Lübke, The Peptides, volumen 1,
5 Academic Press, Nueva York y Londres, 1965, página 52).
Sin embargo, de preferencia comprenden grupos éster, cuyo
empleo puede ser terapéuticamente ventajoso en la adminis-
tración de los productos finales. También en este caso los
límites pueden ser algo difusos, puesto que por ejemplo un
10 éster benzhidrílico es terapéuticamente utilizable, y si-
multáneamente puede servir también como grupo protector.

En el caso del empleo de ácidos aminocefemcarbo-
xílicos de la fórmula general II ($R_3 = \text{hidrógeno}$), los com-
puestos deben ser disueltos con adición de bases.

15 Como bases adecuadas para la disolución de los
ácidos 7-aminocefemcarboxílicos así como de un gran número
de ácidos 7-amino- Δ^3 -cefem-4-carboxílicos, entran en con-
sideración bases inorgánicas u orgánicas. Así, para la pre-
paración de soluciones en disolventes orgánicos se han acre-
20 ditado en especial las aminas terciarias, tales como trie-
tilamina, N,N-dimetilanilina o N-metilmorfolina, y para la
preparación de soluciones acuosas, se han acreditado en
especial los bicarbonatos de metales alcalinos, tales como
bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, así como las
25 aminas terciarias. Las bases se añaden por lo general en can

1 tidad al menos estequiométrica, referida a la reacción deseada. Puede ser ventajoso un exceso de base, de por ejemplo aproximadamente 0,1 a 2, en especial de aproximadamente 0,2 a 0,8 moles.

5 En el caso de compuestos de la fórmula II sensibles frente a bases, se puede mantener constante un pH de aproximadamente 4 a 8, preferentemente de 6 a 7, por adición continua de la base, según el curso de la reacción.

10 La disolución de los derivados de aminolactama de la fórmula II puede realizarse en un amplio margen de temperaturas. Sin embargo, no debe sobrepasar una temperatura de alrededor de 40°C. En el caso de derivados sensibles frente a bases se recomienda, sin embargo, elegir un margen de temperaturas de aproximadamente 0 a 15°C.

15 A los derivados aminocefémicos de la fórmula II, presentes en solución o eventualmente en suspensión, se añaden los derivados activados de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III. La reacción se realiza de modo en sí conocido. En el caso del empleo de agua o de mezclas
20 de agua y disolventes orgánicos como medio de reacción, se recomienda mantener un margen de temperaturas de aproximadamente -5° a +10°C. En el caso del empleo de disolventes orgánicos la acilación puede ser llevada a cabo también a
25 temperaturas de hasta aproximadamente 65°C, de preferencia a la temperatura ambiente.

1 Para la mejor realización de la reacción, los de-
rivados activados de ácidos carboxílicos de la fórmula III
se disuelven en un disolvente que no impida la reacción, y
son incorporados en forma diluída. Si la acilación se lle-
5 va a cabo en un medio acuoso, como disolventes para los de-
rivados activados de ácidos carboxílicos se pueden emplear
por ejemplo, cetonas anhidras, tales como acetona o metil-
etilcetona, o -con agitación intensa- éteres, tales como
por ejemplo dietiléter o diisopropiléter.

10 Si la acilación se lleva a cabo en un medio no
acuoso, se recomienda emplear, para la dilución de los de-
rivados de ácido, el mismo disolvente que se emplea para
la acilación.

15 Para la consecución de rendimientos elevados,
los derivados activados de ácidos de la fórmula III se em-
plean en cantidades por lo menos estequiométricas. Puede
manifestarse como conveniente un exceso de aproximadamente
5 - 25%.

20 Los compuestos de la fórmula I en que A tiene el
significado de CH_2Y se pueden obtener también por reacción
de compuestos de la fórmula I en que A tiene el significado
de $-\text{CH}_2\text{B}$, teniendo B el significado mencionado al princi-
pio, con uno de los compuestos que contienen el radical nu-
cleófilo Y. B puede representar en especial aciloxi con 1
25 a 4 átomos de carbono, de preferencia acetoxi, halógeno,

1 de preferencia cloro o bromo, un grupo azido, un grupo car-
bamóiloxi o un radical 2-mercaptopiridin-N-óxido. El empleo
de los compuestos piridínicos citados como grupos intercam-
biables está descrito en Tetrahedron Letters, tomo 23,
5 (1972), página 2345.

Como compuestos que contienen el radical nucleófi-
lo Y se mencionarán en especial compuestos de la fórmula
HS-R₅, ácido hidrazoico, así como compuestos piridínicos,
quinolínicos o isoquinolínicos eventualmente sustituidos.

10 La reacción transcurre de modo especialmente suave y fácil si R₃ en la fórmula general I representa hidró-
geno o un catión.

La síntesis se lleva a cabo de preferencia ha-
ciendo reaccionar un mol de un compuesto de la fórmula ge-
15 neral IV con un mol de un compuesto que contiene el radical
nucleófilo Y, en especial de los compuestos antes citados
como preferentes, en un disolvente que no impide la reac-
ción.

20 Un exceso de los componentes nucleófilos, en es-
pecial de los componentes de tiol o piridina, quinoleína o
isoquinoleína, influye ventajosamente sobre el rendimiento.
Si en tal caso aparecieran pequeñas cantidades del corres-
pondiente compuesto anti, éstas pueden ser eliminadas de
modo habitual, por ejemplo por recristalización.

25 Ejemplos de disolventes que no impiden la reac-

1 ción son agua, acetona, cloroformo, nitrobenzeno, cloruro
de metileno, cloruro de etileno, dimetilformamida, metanol,
etanol, éter, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o
5 cualquier otro disolvente que no influya desventajosamente
sobre la reacción. Son favorables disolventes fuertemente
polares, de preferencia agua. De los disolventes, se pue-
den utilizar los disolventes hidrófilos, de preferencia
acetona, metanol, etanol, dimetilformamida, sulfóxido de
dimetilo incluso en mezcla con agua.

10 La reacción se lleva a cabo en un margen de pH
de 5 a 8, preferentemente a un valor neutro de pH.

Si el compuesto IV ($R_3 = \text{hidrógeno}$) o el compues-
to nucleófilo, en especial HS-R_5 , se emplea en forma libre
la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia
15 de una base, por ejemplo de una base inorgánica tal como
un hidróxido de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino
o bicarbonato de metal alcalino, como por ejemplo bi-
carbonato de sodio o de potasio, o de una base orgánica,
tal como una trialcoholamina, o de una base de amonio ter-
20 ciario. Los compuestos de la fórmula IV y el HS-R_5 se pue-
den emplear también directamente en forma de sus sales, de
preferencia de las sales de sodio o de potasio.

La temperatura de reacción puede ser variada en
un amplio intervalo. Por regla general la reacción se lleva
25 a cabo a la temperatura ambiente o con calentamiento hasta

1 la temperatura de reflujo del disolvente o mezcla de disolventes utilizados, pero convenientemente no superior a alrededor de 80°C.

5 El aislamiento de los compuestos de la fórmula I a partir del medio de reacción se puede realizar por métodos en sí conocidos, que se ajustan a la solubilidad de los compuestos obtenidos.

10 Así, por ejemplo, los productos de reacción, eventualmente después de la eliminación del disolvente orgánico por evaporación, se pueden recoger en agua, y después de correspondientes operaciones de purificación tales como por ejemplo filtración o centrifugación, se pueden precipitar por adición de ácidos minerales, convenientemente en cantidad así estequiométrica, a la mezcla de reacción clarificada, en forma de los ácidos carboxílicos libres ($R_3 =$ hidrógeno). Como ácidos minerales son especialmente adecuados ácidos diluidos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico diluido. También ácidos orgánicos fuertes de bajo peso molecular, tales como por ejemplo ácido fórmico o ácido trifluoroacético, o también ácidos arilsulfónicos, como por ejemplo ácidos toluenosulfónicos o naftalenosulfónicos, pueden encontrar utilización. Ocasionalmente puede ser también pertinente una liofilización de la solución.

20 En la mayoría de los casos los ácidos amidocefém-carboxílicos de la fórmula I precipitan como sólidos amor-

1 fos o en forma cristalina. Eventualmente se pueden separar como ácidos libres por extracción a pH 2 a 1. Como agentes de extracción se pueden emplear diversos disolventes orgánicos no miscibles con agua, por ejemplo hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloruro de metileno, o 5 ésteres, tales como por ejemplo acetato de etilo o acetato de n-butilo, pero también cetonas, tales como metilisobutilcetona.

10 A partir de los extractos se obtienen los ácidos amidocefemcarboxílicos de la fórmula I resultantes, por ejemplo por evaporación del disolvente y trituración, por ejemplo con éter. Si como componentes de partida se emplearon anhídridos simétricos de los ácidos carboxílicos de la fórmula III, la porción de ácido carboxílico que es liberada 15 en la acilación tiene que ser separada todavía según métodos experimentales habituales, que dependen por ejemplo de su solubilidad, cristalinidad o extraibilidad.

20 En el caso de que se desee, se pueden eliminar grupos protectores que habían sido incluidos para una protección transitoria del grupo amino del radical aminotiazol, según procedimientos conocidos de la bibliografía, como se describen por ejemplo para la química de los péptidos. Si R_1 representa por ejemplo un grupo trifenilmetilo, la separación se realiza en medio ácido. Se han acreditado mezclas 25 de ácido fórmico y agua, en especial mezclas de agua y ácido

1 fórmico en la proporción desde 1:1 hasta 4:1.

El aislamiento de los compuestos de la fórmula I con grupos amino y carboxilo libres se puede realizar según métodos experimentales conocidos, por ejemplo en el caso de la separación de un grupo trifenilmetilo como trifenilcarbinol, por filtración con succión del trifenilcarbinol y concentración posterior de la solución.

Los ésteres resultantes en la reacción según la invención, cuyo grupo éster tenía una función protectora del grupo carboxilo, tales como por ejemplo los ésteres p-metoxibencílicos, p-nitrobencílicos o ter-butílicos, se pueden transformar también - si se desca - en los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I de modo conocido de la bibliografía. Sin embargo como ya se ha mencionado, es también posible conservar para la administración terapéutica grupos éster, como por ejemplo el éster benzhidrílico, que sirven también como grupos protectores de grupos carboxilo.

Los compuestos de la fórmula I con un grupo α -oxim libre (R_2 significa hidrógeno) pueden obtenerse por métodos según el presente invento por ejemplo por remplazo de B con el significado de acetoxi en compuestos de la fórmula general IV en que R_2 representa hidrógeno o por separación de un radical R_2 , que tiene el carácter de un grupo protector, a partir de compuestos de la fórmula I por métodos por sí conocidos mediante hidrólisis ácida o hidrogenólisis por

1 co de la fórmula general I con la base deseada, por ejemplo
con bicarbonato sódico o con las sales sódicas de ácidos
carboxílicos orgánicos, tales como por ejemplo acetato só-
5 dico, propionato sódico, hexanoato sódico, 2-etil-hexanoato
sódico o acetato potásico.

Es también posible aislar directamente sales de
la solución de reacción, por ejemplo por precipitación con
disolventes orgánicos adecuados o por liofilización.

10 Compuestos de la fórmula I en los que R_3 represen-
ta un grupo éster, en especial un éster fisiológicamente
compatible, se pueden obtener directamente por empleo del
correspondiente material de partida de la fórmula II este-
rificado, o pueden ser obtenidos por esterificación poste-
rior de los compuestos de la fórmula I en los que el grupo
15 carboxilo está en forma libre o como sal por procedimientos
conocidos de la bibliografía. Para la preparación de ésteres
fisiológicamente compatibles y para una variación del grupo
éster puede ser ventajosa una esterificación posterior, a
causa de la más sencilla posibilidad de realización.

20 Por ejemplo, se obtienen ésteres por reacción pos-
terior, si se hacen reaccionar las sales, de preferencia
las sales de trietilamonio o las sales de metales alcalinos,
preferentemente las sales sódicas, con compuestos reactivos
halogenoalcohólicos, tales como por ejemplo compuestos clo-
25 roalcohólicos, bromoalcohólicos o yodoalcohólicos, o con

1 compuestos de trialcohilamonioalcoholo, en especial de los
correspondientes compuestos clorometílicos, bromometílicos,
yodoetílicos o trietilamonioetílicos. Como compuestos ha-
logenoalcohílicos reactivos entran en consideración, por
5 ejemplo, los compuestos halogenometiloxicarbonílicos, ta-
les como acetato de clorometilo, propionato de clorometilo
o éster clorometílico del ácido piválico, o las ω -halo-
genometilcetonas, como por ejemplo ω -bromoacetofenona,
cloroacetona, halógenocetonas sustituidas por ejemplo en
10 el núcleo arílico, como por ejemplo ω -bromoacetofenona
sustituida en el núcleo fenílico, tal como por ejemplo 5-
-sulfamoíl-4-cloro- ω -bromoacetofenona, pero también deri-
vados de ácidos halogenoalcoholcarboxílicos, en especial
los derivados de ácidos halogenometilcarboxílicos, tales
15 como ácido cloroacético, ácido bromoacético, ésteres de
ácido bromoacético, tales como por ejemplo los ésteres al-
cohílicos de bajo peso molecular y eventualmente los éste-
res bencílicos, tales como el éster para-metoxibencílico.
Como derivados halogenometílicos reactivos se han acredi-
20 tado las halogenometiloetonas en las que el grupo 2-alcohi-
lo está sustituido una o varias veces con alcoxicarbonilo,
oximino, óxido o alcoximino, tales como por ejemplo la 1-
-cloro-(3-metoximino-3-carboetoxi)-acetona o la 1-bromo-3-
-metoximino-3-carboetoxi-acetona, pero también la bromo-3-
25 -óxido-3-carboetoxi-acetona.

1 Como otros derivados halogenoalcohólicos reactivos se mencionarán los yoduros de alcohol, tales como por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de isopropilo, así como los correspondientes bromuros.

5 Para la preparación de ésteres eventualmente sustituidos se mencionará además la reacción de diazoalcanos, tales como por ejemplo diazometano, diazoetano, o también de diarilmetildiazometanos, como por ejemplo difenildiazometano.

10 Otro método de esterificación consiste en que hacer reaccionar las sales de metales alcalinos, de preferencia en un alcohol, como por ejemplo metanol, con sulfocloruros de alcohol, como por ejemplo sulfocloruro de metilo.

15 La reacción de las sales de los compuestos de cefem de la fórmula I con halogenuros de alcohol se realiza convenientemente en un disolvente que no impide la reacción, como por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, o también sulfóxido de dimetilo. La reacción puede ser llevada a cabo en un amplio margen de temperaturas, por ejemplo de 0 a 80°C, pero de preferencia de 30 - 50°C, según la actividad del halogenoalcohol.

20 Para la consecución de buenos rendimientos, el halogenoalcohol se emplea en cantidades por lo menos equivalentes. A veces se ha manifestado como favorable un exceso de hasta 5 equivalentes.

25

1 Los ésteres fisiológicamente compatibles, obtenidos según la invención presentan sorprendentes actividades antibacterianas in vivo e in vitro, en la administración tanto parenteral como oral.

5 Compuestos de la fórmula I, en los que R_1 representa acilo, pueden ser obtenidos por acilación posterior del grupo amino libre del correspondiente compuesto de cefem. La acilación posterior se realiza en un disolvente orgánico que no impida la reacción, tal como por ejemplo hidrocaburos halogenados, tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, en un margen de temperaturas limitado por el disolvente, con derivados activados de ácidos carboxílicos. Como derivados activados de ácidos carboxílicos se han acreditado en especial los halogenuros de ácidos, tales como por ejemplo los cloruros de ácidos.
10 o los bromuros de ácidos, así como los anhídridos simétricos o asimétricos. En el caso del empleo de halogenuros de ácidos es conveniente una adición de una base, para la consecución de rendimientos elevados.

20 El margen de temperaturas puede estar entre aproximadamente -50° y el punto de ebullición del disolvente, de preferencia entre -30 a $+40^{\circ}\text{C}$. Como especialmente ventajoso se ha acreditado el margen de temperaturas desde 0 hasta 25°C .

25 En el caso del empleo de ácidos cefemcarboxílicos

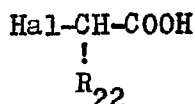
1 de la fórmula I, en los que R_3 representa hidrógeno o una
sal de metal alcalino, se recomienda emplear los anhídridos
en un mayor exceso, por ejemplo de aproximadamente 1 - 5
moles, o incluso como disolvente. Un método alternativo de
5 preparación, que se ha acreditado bien, consiste en la
transformación de los ácidos o sales de la fórmula I en
sus ésteres silílicos, posterior acilación y subsiguiente
separación del grupo sililo.

10 En el caso del empleo de halogenuros de ácidos se
recomienda eliminar la humedad existente, por destilación
azeotrópica inmediatamente antes de la reacción.

15 Como ácidos carboxílicos que son especialmente
adecuados para la acilación se mencionarán, por ejemplo,
los ácidos arilcarboxílicos, eventualmente sustituidos,
tales como por ejemplo los ácidos benzoico, para-cloroben-
zoico, para-sulfamoílbenzoico, meta-sulfamoílbenzoico, 4-
-cloro-5-sulfamoílbenzoico, ácidos arilacéticos eventual-
mente sustituidos, tales como por ejemplo los ácidos fenil-
acético, para-nitrofenilacético, 3-metoxifenilacético, 2,4-
20 -diclorofenilacético, para-amidinofenilacético, así como
ácidos ariloxiacéticos eventualmente sustituidos, como por
ejemplo los ácidos fenoxiacético, para-hidroxifenoxiacéti-
co, para-metoxifenoxiacético, para-oxadiazolil-fenoxiacéti-
co o 3,5-dinitrofenoxiacético, ácidos tiofenoxiacéticos
25 eventualmente sustituidos, tales como por ejemplo ácido tic

1 fen-3-oxiacético, así como los correspondientes análogos
sulfurados, tales como por ejemplo ácidos feniltioacéticos,
ácidos alcoholcarboxílicos, eventualmente sustituidos, con
1 - 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo los ácidos
5 acético, propiónico o butírico, cloroacético, bromoacético,
 α -bromopropiónico, ácidos alcoxiacéticos con 1 a 5 áto-
mos de carbono en la posición alcoxi, tales como por ejemplo
los ácidos metoxiacético o butoxiacético, así como los com-
puestos mercapto y amino análogos, tales como por ejemplo
10 los ácidos alcoholtioacéticos, o alcoholaminoacéticos o
dialcoholaminoacéticos.

En el caso del empleo de ácidos α -halogenocarbo-
xílicos de la fórmula general



15 en la que Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo,
y R_{22} significa hidrógeno, alcoholo con 1 a 5 átomos de car-
bono, o arilo, en especial fenilo, el halógeno puede ser
intercambiado a continuación por reacción con un radical
20 nucleófilo, definido en Y, tal como por ejemplo un compues-
to nucleófilo con nitrógeno o con oxígeno, por el radical
nucleófilo, pero en especial por reacción con compuestos
mercapto de la fórmula SH-R_5 , por el radical S-nucleófilo
- SR_5 , teniendo R^5 los significados dados al principio.

25 El intercambio de halógeno en el radical acilo

1 alifático R_1 por el radical nucleófilo puede realizarse en
disolventes orgánicos o inorgánicos, dependiendo del radi-
cal R_3 . Si R_3 representa hidrógeno o un catión, el inter-
cambio se lleva a cabo ventajosamente en solución acuosa,
5 en presencia de bases orgánicas o inorgánicas, tales como
por ejemplo trietilamina o carbonatos o bicarbonatos de me-
tales alcalinos, tales como por ejemplo bicarbonato sódico.
Si R_3 representa un grupo éster, la reacción se puede rea-
lizar con éxito también en disolventes orgánicos, tales co-
10 mo hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo cloru-
ro de metileno o cloroformo, o en amidas, tales como por
ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, o en sulfóxi-
dos, como por ejemplo sulfóxido de dimetilo, en presencia
de bases orgánicas, tales como por ejemplo trialcohilaminas,
15 en especial trietilamina o N,N-dimetilanilina.

La reacción puede llevarse a cabo en un amplio
margen de temperaturas, se ha manifestado ventajoso el mar-
gen de aproximadamente 10 - 40°C, en especial de 15 - 30°C.

Las etapas de procedimiento α) a ϵ) posibles
20 según la invención pueden ser combinadas entre sí dependen-
do del producto final deseado, siendo con frecuencia inter-
cambiable la sucesión de operaciones. Así por ejemplo, se
puede llevar a cabo primero un intercambio nucleófilo en
la posición 3 del anillo cefém, a continuación una esteri-
25 ficación del grupo carboxilo, seguida de una acilación pos-

1 bianas para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Por consiguiente, la invención se refiere también a preparados medicinales para el tratamiento de infecciones microbianas, que están caracterizados por un contenido de uno o varios de los compuestos según la invención.

5 Los productos según la invención pueden también encontrar utilización en combinación con otras sustancias activas, por ejemplo de la serie de las penicilinas, aminoglicósidos, cefalosporinas, o compuestos que influyen en la sistemática de las infecciones bacterianas, tales como por ejemplo antipiréticos, analgésicos o antiflogísticos.

10 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados por vía oral, intramuscular o intravenosa. Preparados medicamentosos, que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general I, pueden ser producidos mezclando el o los compuestos de la fórmula general I con uno o varios excipientes o agentes diluyentes farmacológicamente compatibles, tales como por ejemplo materiales de carga, emulgentes, lubricantes, correctores del sabor, colorantes o sustancias tampón, y pueden ser llevados a una forma adecuada de administración galénica, como por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, o a una solución o suspensión adecuada para la administración parenteral. Como sustancias excipientes o diluyentes se mencionarán, por ejemplo, goma tragacanto, lactosa, talco,

1 terior del grupo aminotiazólico, o se realiza primero la
acilación del grupo amino en el anillo de tiazol, y se es-
terifica luego a continuación. Estas posibilidades de in-
tercambio de las etapas de la reacción, evidentes para
5 cualquier técnico especialista, pertenecen asimismo al ob-
jeto de la invención.

Si R_4 está en forma de uno de los grupos antes
descritos, transformables en alcoxi inferior, de preferen-
cia en metoxi, esta transformación se puede realizar de mo-
do conocido de la bibliografía (véase por ejemplo DOS
10 24 40 790).

Los compuestos según la invención de la fórmula
general I son valiosos agentes quimioterapéuticos, que po-
seen una actividad antimicrobiana sorprendentemente inten-
sa frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas, son
15 inesperadamente bien activos frente a estafilococos formado-
res de penicilinas, y en parte muestran también una acti-
vidad fungistática.

Los compuestos de la fórmula general I se distin-
guen, por ejemplo por una actividad antimicrobiana aprecia-
ble contra una serie de bacterias, contra las que las cefa-
losporinas conocidas apenas son activas.
20

Puesto que compuestos de la fórmula I presentan
además favorables propiedades toxicológicas y farmacociné-
ticas, constituyen valiosas sustancias activas antimicro-
25

1

agar-agar, poliglicoles, etanol y agua. Para la administración parenteral entran en consideración de preferencia suspensiones o soluciones en agua. También es posible administrar la sustancia activa como tal, sin excipiente ni diluyente, en forma adecuada, por ejemplo en cápsulas.

5

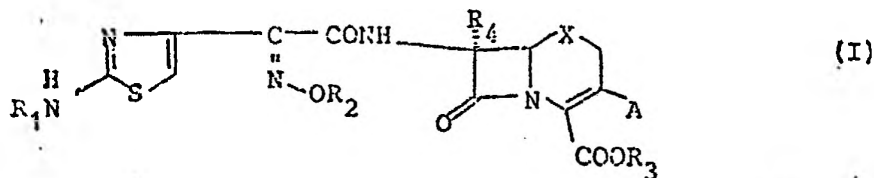
Dosis adecuadas de los compuestos de la fórmula general I están aproximadamente entre 0,4 y 20 g/día, de preferencia entre 0,5 y 4 g/día para un adulto de aproximadamente 60 kg de peso corporal. Pueden ser administradas dosis individuales o por lo general dosis múltiples, pudiendo contener la dosis individual a la sustancia activa en una cantidad de aproximadamente 50 a 1000 mg, de preferencia de 100 a 500 mg.

10

15

Según la invención se pueden preparar, además de los compuestos descritos en los ejemplos de realización, por ejemplo también los compuestos siguientes reproducidos en la tabla, refiriéndose los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X y A indicados para cada uno de los compuestos a la estructura fundamental de la fórmula general I

20

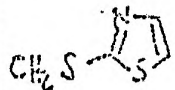
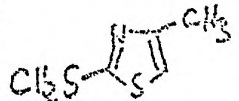
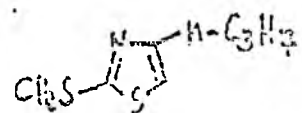
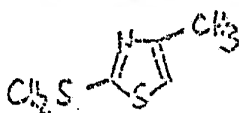



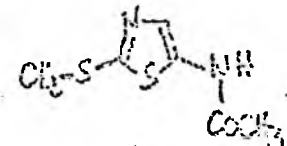
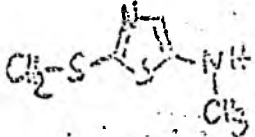
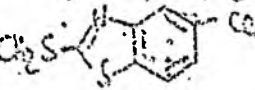

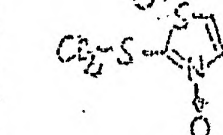



25


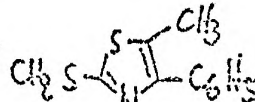
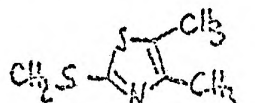
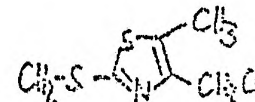
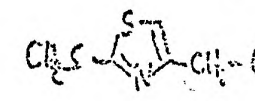
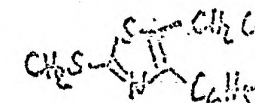
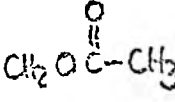
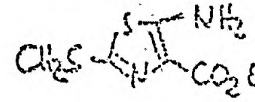
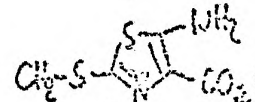
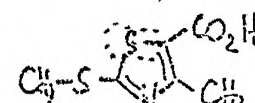
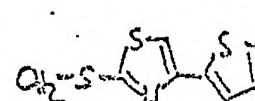


en la que el grupo $-OR_2$ está en la posición sin.

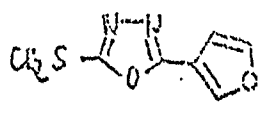
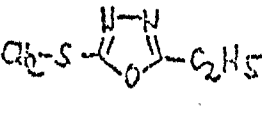
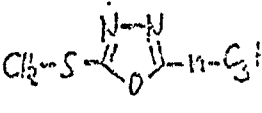
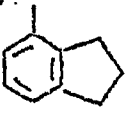
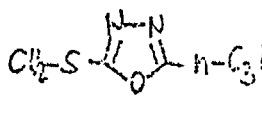
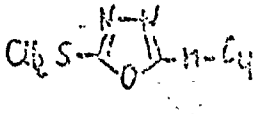
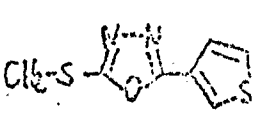
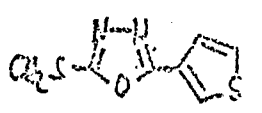
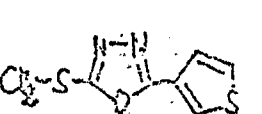

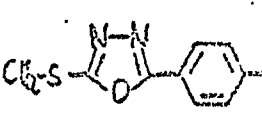
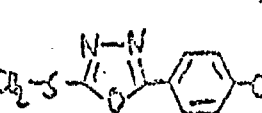

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -Cl	H	H	S	

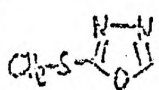
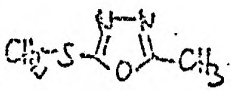
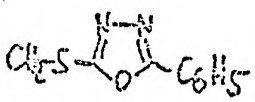
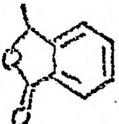

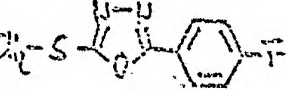
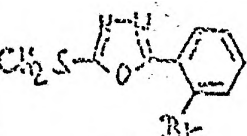
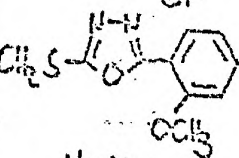
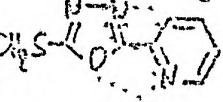
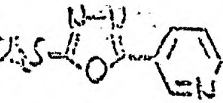
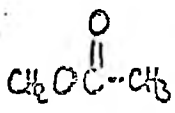
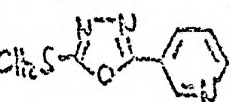
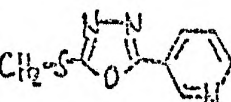
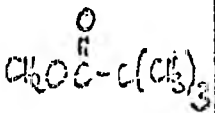
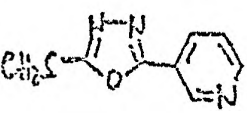
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ O-C(=O)-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ -OC(=O)CH ₃	H	S	

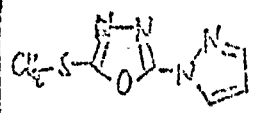
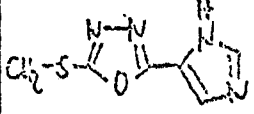
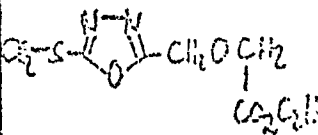
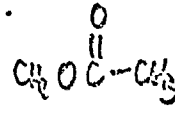
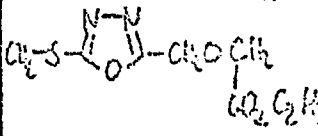
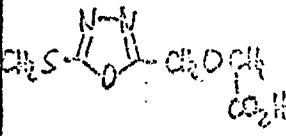
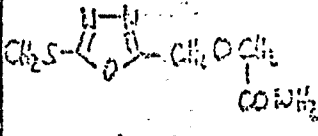
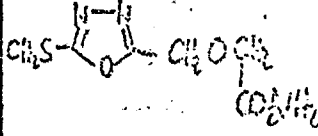
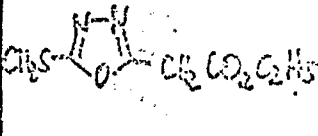
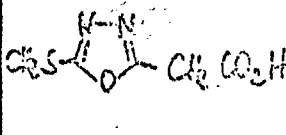
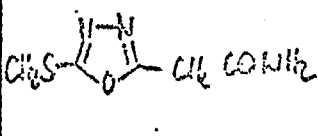
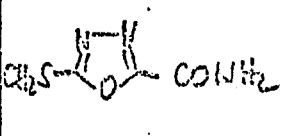
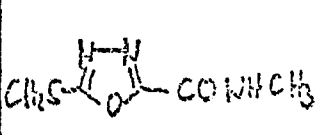
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	$\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -Cl ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

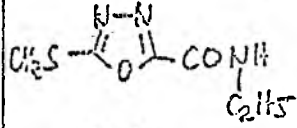
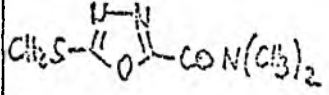
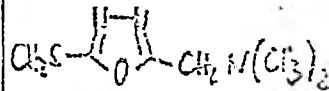
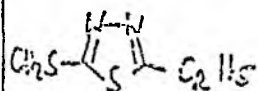
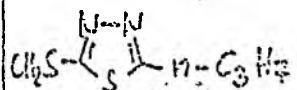
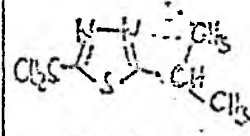
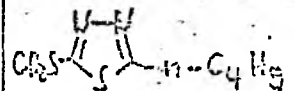
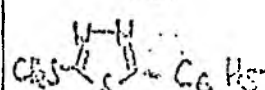
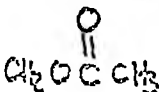
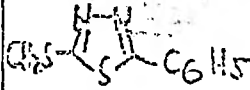
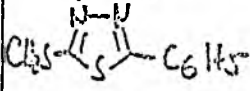
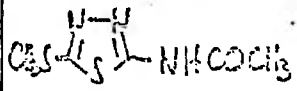
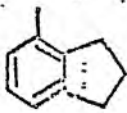
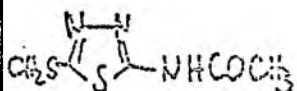
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	Na	H	S	H

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

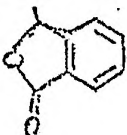
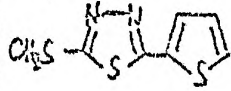

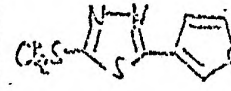

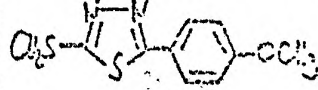
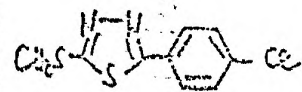
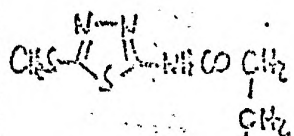
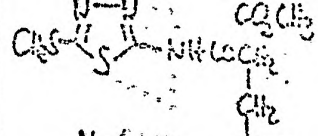
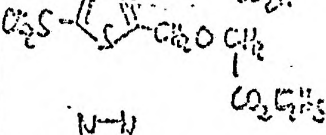
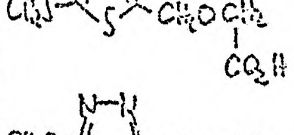
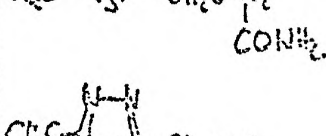
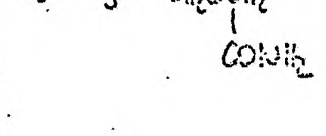
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

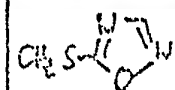
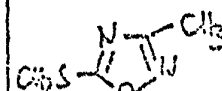
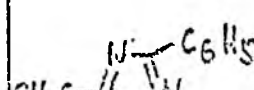
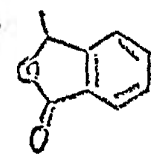
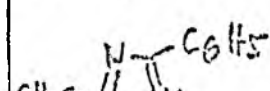
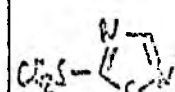
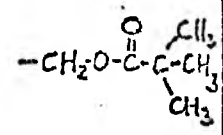

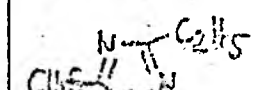


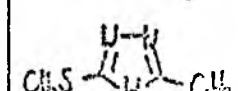
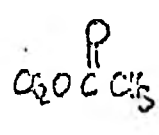
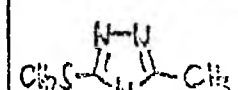
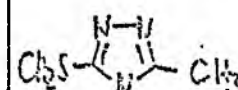
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

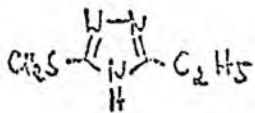
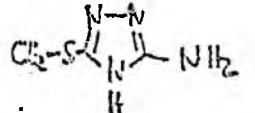
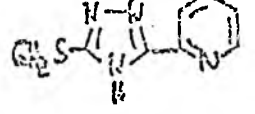
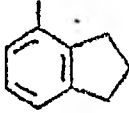
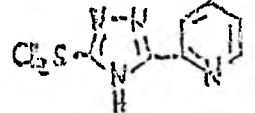

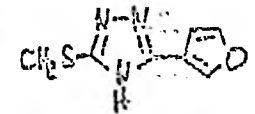
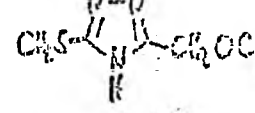
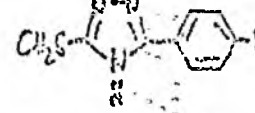
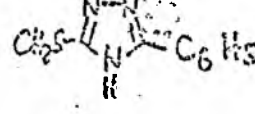
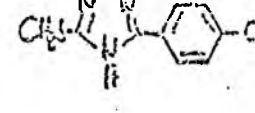
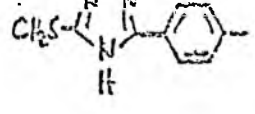
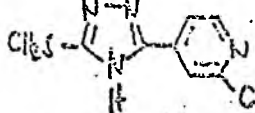
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	$\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

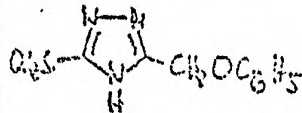
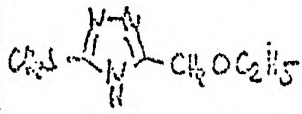
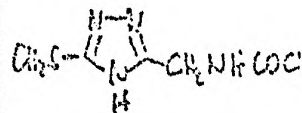
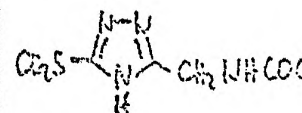
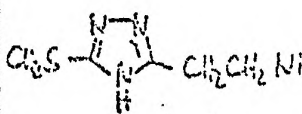
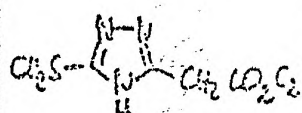
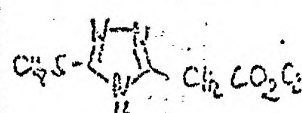
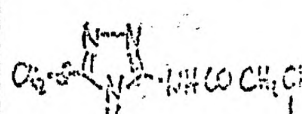
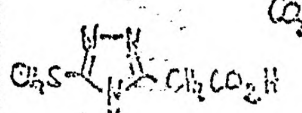
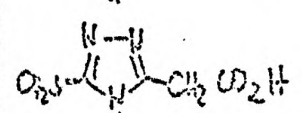
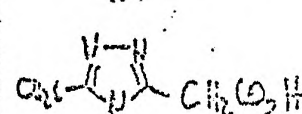
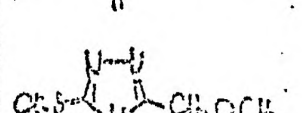
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{O}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{O}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	

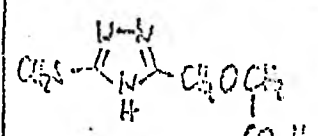
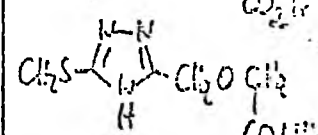
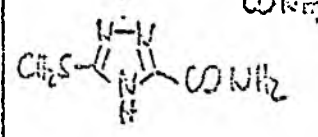
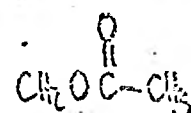
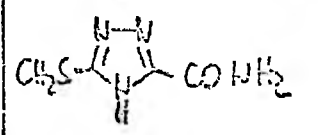
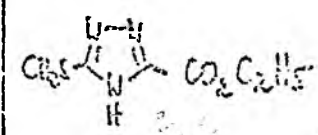
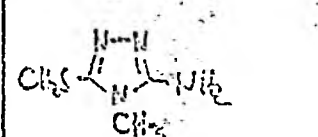
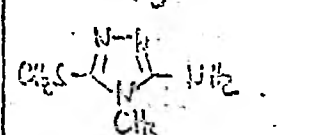
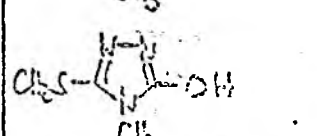
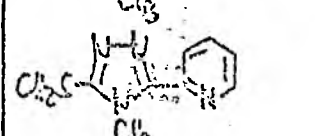
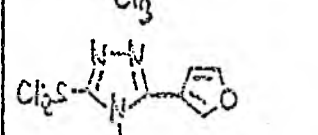
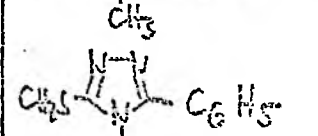
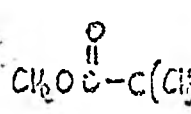
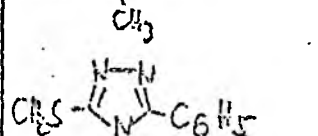
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CCOC(=O)C</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CC(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CO</chem>
H	-CH ₃	<chem>CC(=O)OC</chem>	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CO</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1NC(=O)C(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1NC(=O)C(=O)C</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1NC(=O)C#N</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1NC(=O)C(=O)N</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CCCN(C)C(=O)O</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CCCN</chem>
H	-CH ₃	H	H	S	<chem>CC1=NC(=S)N=C1CCCO</chem>
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	<chem>CCC1=NC(=S)N=C1CCCO</chem>

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-nC ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

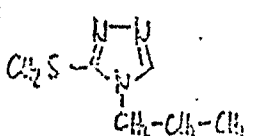
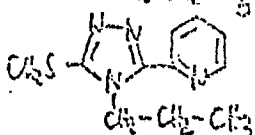
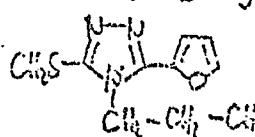
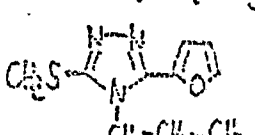
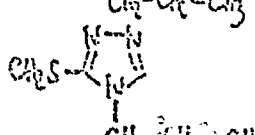
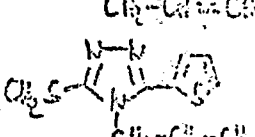
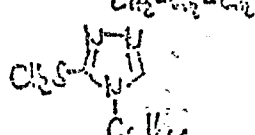
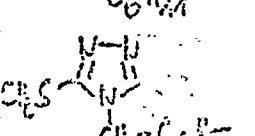
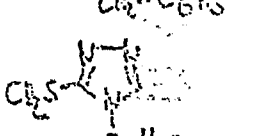
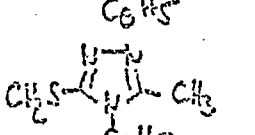
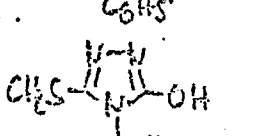
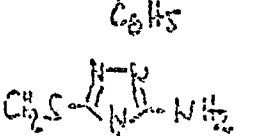
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-nC ₃ H ₇	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ OC(=O)CH ₃	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-n-C ₄ H ₉	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

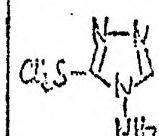
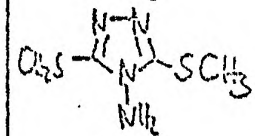
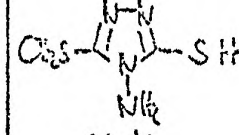
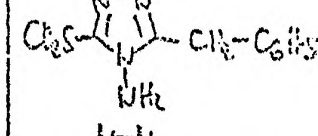
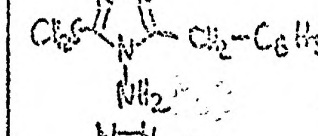
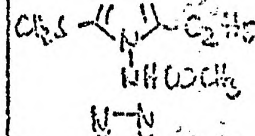
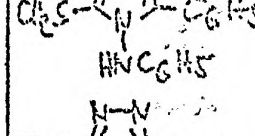
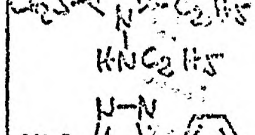

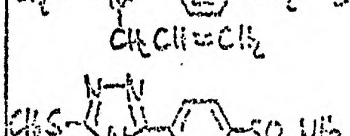
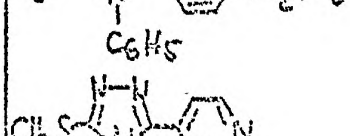
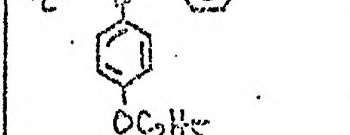
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

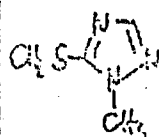
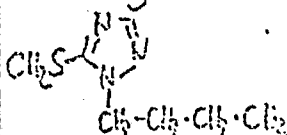
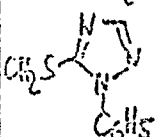
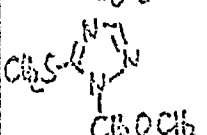
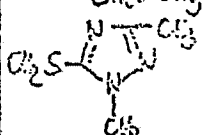
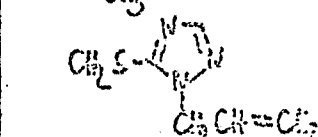
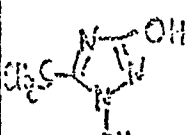
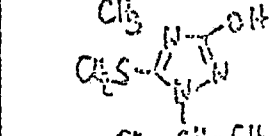
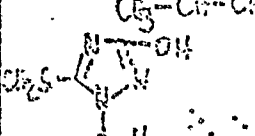
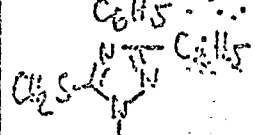
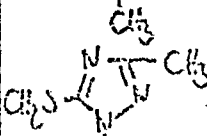
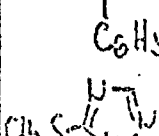
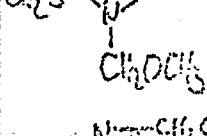
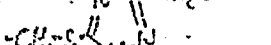
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

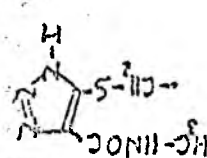
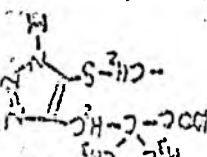
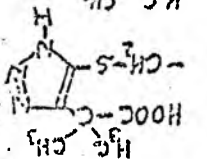
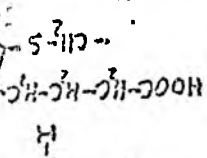
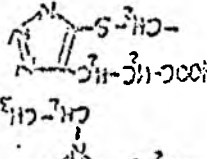
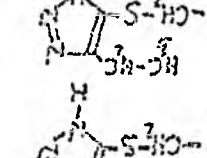
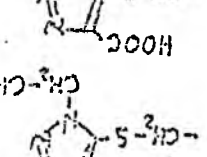
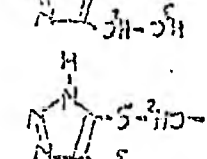
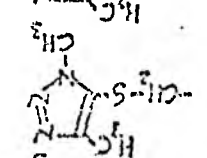
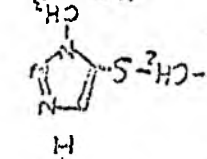
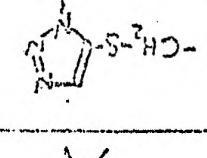
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-n-C ₃ H ₇	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OC}_2\text{H}_5$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₆ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	


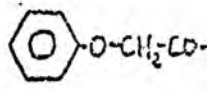
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -Cl ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	$\text{CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	H	S	
H	-C ₂ H ₅	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
	S	H	H	-CH ₃	H
X		R ₄	R ₃	R ₂	R ₁

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O ^o -C-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
H		H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

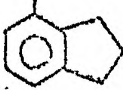
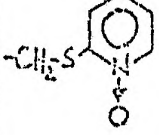
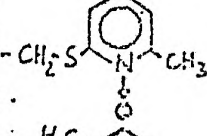
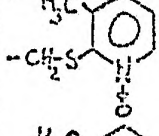
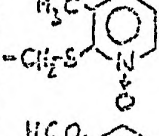
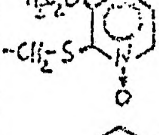
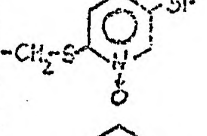
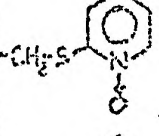
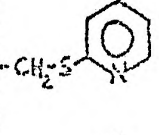
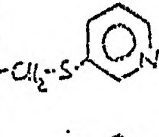
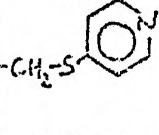
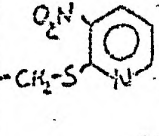
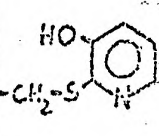
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$
H	-CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
H	-CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$
H	-CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
H	-CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{matrix}$
	-CH ₃	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{P}(\text{S})\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H} \end{matrix}$
H	-CH ₂ -CH ₃	H	OCH ₃	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{matrix}$
H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\begin{matrix} \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \\ \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Ce} \end{matrix}$

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

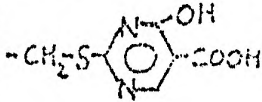
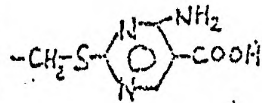
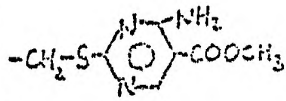
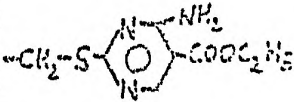
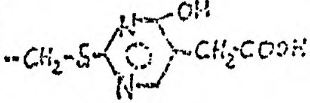
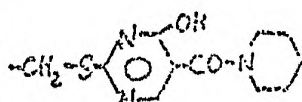
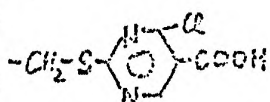
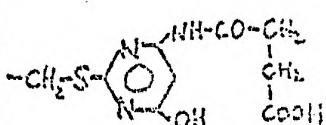
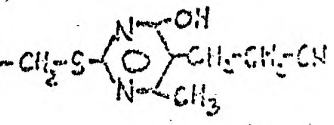
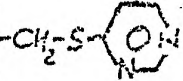
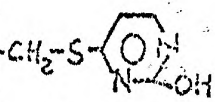
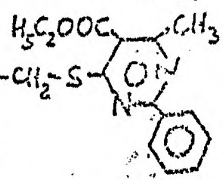
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H			H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₃		H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

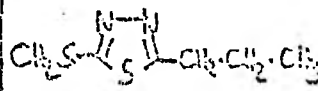
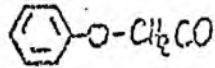
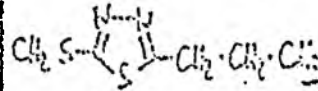
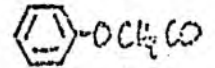
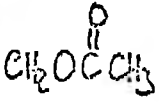
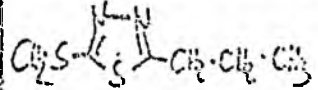
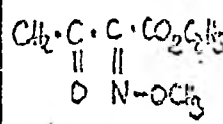
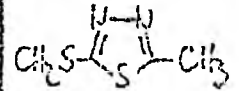
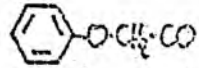

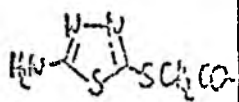
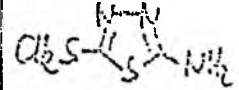

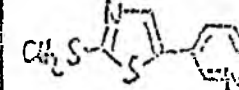
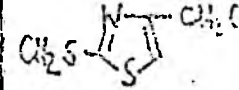
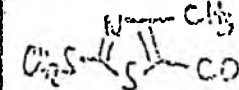
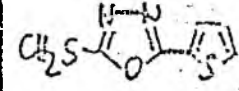
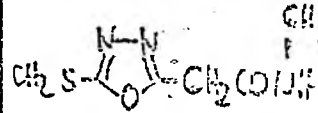
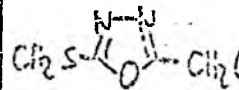
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

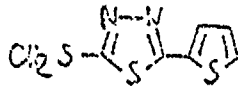
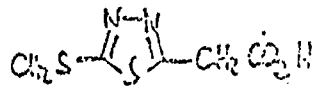
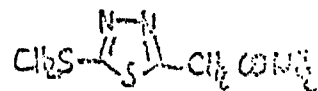
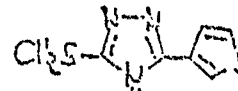
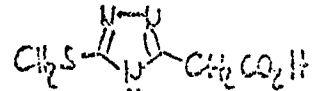
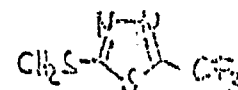
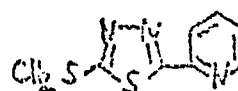
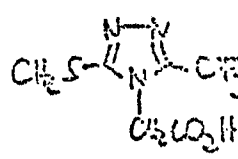
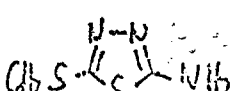
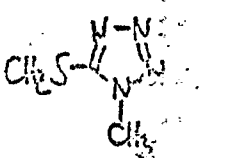
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	

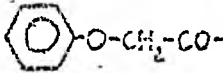




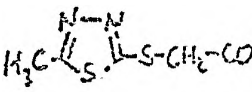
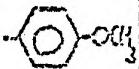
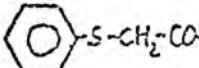
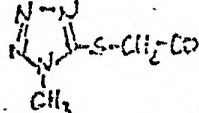
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H		H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	


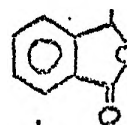
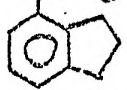
R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	H	S	


R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	H	S	
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	



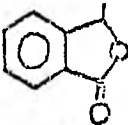
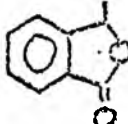




R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	H	S	
 -O-CH ₂ CO	CH ₃	H	H	S	
 -OCH ₂ CO	CH ₃		H	S	
H	CH ₃		H	S	
 -O-CH ₂ CO	CH ₃	H	OCH ₃	S	
	CH ₃	H	H	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	

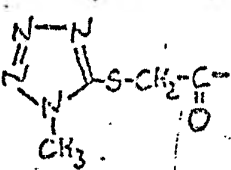
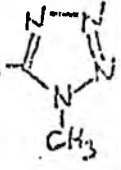
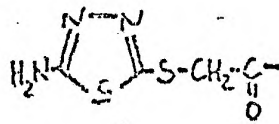
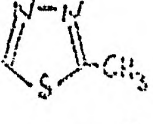
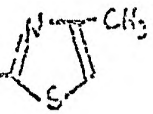
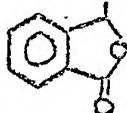
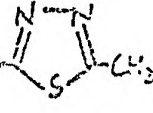
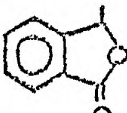

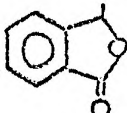
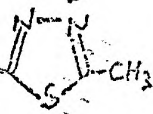
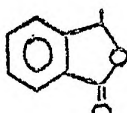
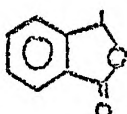

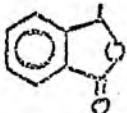
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	OCH ₃	S	
H	CH ₃	H	H	O	CH ₂ OOCCH ₃
H	CH ₃	H	H	O	
H	CH ₃	H	H	NH	CH ₂ OOCCH ₃
H	CH ₃	H	H	NH	
H	CH ₃	H	H	CH ₂	CH ₂ OOCCH ₃

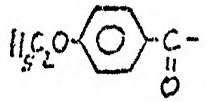
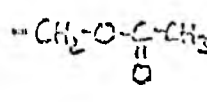
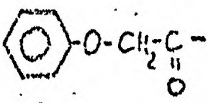
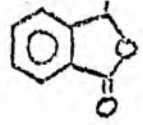
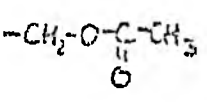
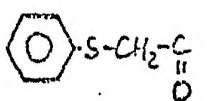
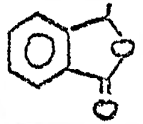
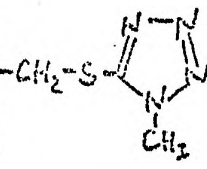
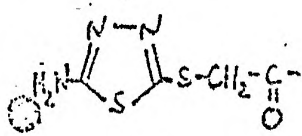
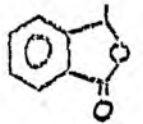
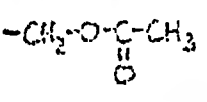
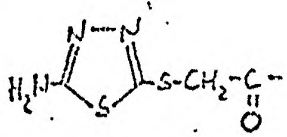
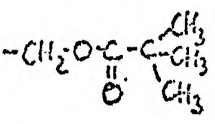
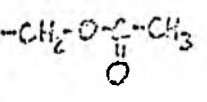
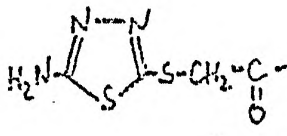
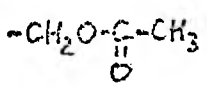
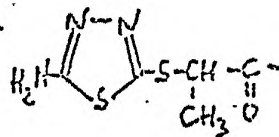
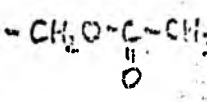
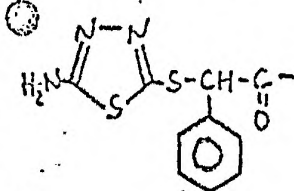
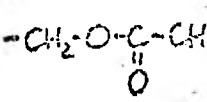
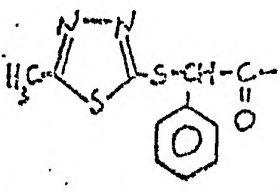
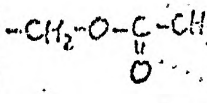
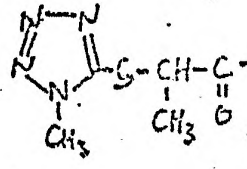
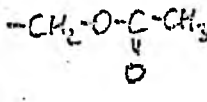
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A ₁
H	-CH ₃	H	-OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
 -O-CH ₂ -CO-		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		-CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H		H	H	S	-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	H	OCH ₃	S	-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-C-} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	-Cl
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	-Cl
H	-CH ₂ -CH ₃	H	H	S	-OCH ₃
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-C-} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$	H	S	-OCH ₃
H	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -COOH	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-C ₃ H ₇	-CH ₂ -COOH	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -COOH	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H		-CH ₂ -COOH	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-S-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-C-CH}_3 \\ \parallel \quad \\ \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-S-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -S-C ₃ H ₇
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃		H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃		H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-C-C-COC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{N-OCH}_3 \end{array}$	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-C-C-COC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{N-OCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-C-C-COC}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{N-O} \\ \quad \quad \\ \quad \quad \text{C}_3\text{H}_7\text{-CH-COOH} \end{array}$	H	S	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CH}_2\text{-O-C-CH}_3 \end{array}$

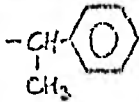
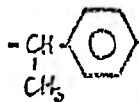
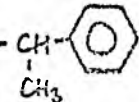


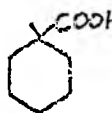
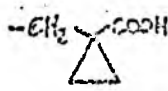

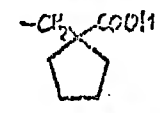
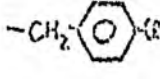
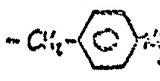
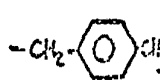
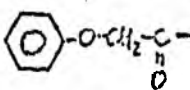
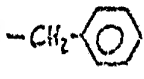
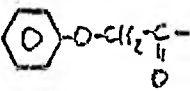
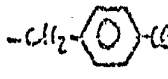
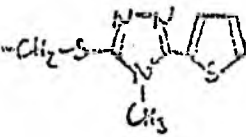
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₂ -COOCH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \text{OCH}_3 \\ \quad \quad \quad \text{COOCH}_3 \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_3 \\ \parallel \quad \diagup \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂
H		-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂
H	-CH ₂ -COOH	-CH ₂ -COOH	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-CH ₃	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-C(=O)-CH ₃	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
H	-CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-C(=O)-COOC ₂ H ₅	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H			H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	H	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	H	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	H		H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	H	H	OCH_3	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}-\text{COOH}$ 	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}-\text{COOH}$ 	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}_2$	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}-\text{COOH}$ 	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}-\text{COOH}$ 	H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	H	OCH ₃	S	-CH ₂ -O-C(=O)-NH ₂
N ₃ -CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
NCS-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -O-C(=O)-CH ₃
	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	-CH(O-CH ₃)-C(=O)-COOC ₂ H ₅	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃		H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃		H	S	-CH ₂ -S- 
H	H		H	S	-CH ₂ -S- 
H	H		H	S	-CH ₂ -S-C(=O)-CH ₃
H	H		H	S	-CH ₂ -S- 
H	H		H	S	-CH ₂ -S-C(=O)-CH ₃

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃		H	S	
	-CH₃		H	S	
	-CH ₃		H	S	
	-CH ₃		H	S	
	-CH ₃	-CH ₂ -COOH	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	
	-CH ₃	H	H	S	

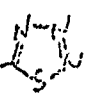
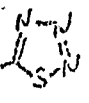






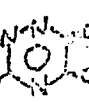
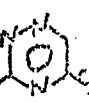
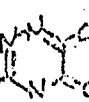
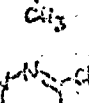
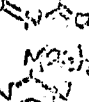
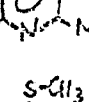
R ₁	R ₂	R ₃	R ₁₁	X	A
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H			H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H			H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	
H		H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
H		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$		$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
$\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
		H	H	S	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
		H	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
		H	H	S	
		H	H	S	
		H	H	S	
			H	S	
		H	H	S	
		H	H	S	
H			H	S	
H			H	S	
H			H	S	
H			H	S	
H			H	S	
H			H	S	
H			H	S	
H			H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃		H	S	
$\alpha\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	H	H	S	
H	$\text{-CH}_2\text{-COOH}$	H	H	S	
H		$\text{-CH}_2\text{-O-C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	H	S	
H	H	H	H	S	
H	$\text{-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$	$\text{-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$	H	S	
H	$\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$	H	H	S	
	$\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	H	S	
	$\text{-CH(C}_2\text{H}_5\text{)-COOH}$	H	H	S	
H	-CH_3	$\text{-CH}_2\text{-O-C}(=\text{O})\text{-C}_6\text{H}_5$	H	S	
$\text{Br-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	H	S	
H			H	S	
H	$\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H	H	S	
	-CH_3	H	H	S	
H	-CH_3	$\text{-CH}_2\text{-O-C}(=\text{O})\text{-C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	H	S	
$\alpha\text{-CH}_2\text{-C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	H	S	
H	-CH_3	H	H	S	

R_1	R_2	R_3	R_4	X	A
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	S	
H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	H	S	
H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	H	S	
	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$		H	S	
H	H	H	H	S	
H	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	H	H	S	
$-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$	$-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	S	
H	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	S	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	S	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	S	
H	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$	H	S	

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	-CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH(C ₃ H ₇)-COOH	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₂ -CH ₃	-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	H	S	-CH ₂ -S- 
H	H	H	H	S	-CH ₂ -S- 
Cl-CH ₂ -C(=O)-	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -O-C(=O)-C(CH ₃) ₂ -CH ₃	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₃	H	H	S	-CH ₂ -S- 
H	-CH ₂ -COOH	H	H	S	-CH ₂ -S- 

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	A
H	-CH ₃	H	H	S	
H		-CH ₂ -COOH	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
$\text{HC}=\text{O}$	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	S	
H	-CH ₃	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-O-CH ₃	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H		H	H	S	
H	-CH ₃		H	S	
H	-CH ₂ -	H	H	S	
H	-CH ₂ -CH ₃	-CH() ₂	H	S	
		H	H	S	

1

En la tabla precedente, X, además del significado de azufre, puede representar también en cada caso -O-, -CH₂- ó -NH-. Por razones de ahorro de espacio se ha prescindido de una repetición de la tabla con estas variaciones de X.

5

10

Según la invención son de especial interés los compuestos de la fórmula general I, en los que R₁ representa hidrógeno, acilo, de preferencia R₅-S-acetilo, fenoxiacetilo o feniltioacetilo, R₂ representa alcohilo con 1 - 4 átomos de carbono, de preferencia metilo, R₃ representa hidrógeno, un catión, de preferencia un metal alcalino, en especial sodio, o un grupo éster, de preferencia aciloximetilo, carboxialcohilo o ftalida, R₄ representa hidrógeno, X representa azufre y A representa acetoximetilo o el grupo -SR₅, pudiendo tener R₅ los significados preferentes indicados anteriormente.

15

20

Los siguientes ejemplos de realización sirven para una explicación más amplia de la invención, pero no la limitan a ellos. Cuando no se indica otra cosa, todos los datos de partes, % y proporciones se refieren al peso.

Los valores Rf indicados en los ejemplos se calcularon por cromatografía en capa delgada sobre placas acabadas de gel de sílice 60 F 254 de la firma Merck, Darmstadt.

Ejemplo 1:

25

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-

HCE 77/F 078

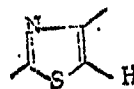
1 -il)-acetamido 7-3-(4-metil-3-oxi-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

2,5 g (5 milimoles) de formiato de ácido 7-beta- α -sin-
 5 -metoximino-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-cefalosporá-
 nico y 0,8 g (6 milimoles) de 2-mercapto-4-metil-3-oxi-1,3-
 -tiazol se disuelven en 50 ml de agua con la cantidad nece-
 saria de bicarbonato sódico. Después de la adición de 50
 ml de acetona, la solución de reacción se calienta durante
 4 horas a 64°, manteniéndose el valor del pH entre 6,5 y
 10 7,0. Después de ello, la mezcla de reacción se enfría a
 20°, la acetona se elimina en vacío a 40°C, y la solución
 acuosa que queda se ajusta a un valor de pH de 3,2 con áci-
 do clorhídrico 2n. La solución se extrae 3 veces con 30 ml
 de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa se libera de
 15 restos de acetato de etilo en vacío, se diluye con agua a
 100 ml, y a 0°C se ajusta a un valor de pH de 2,5 con ácido
 clorhídrico 2n. El precipitado se separa por filtración, se
 lava con agua, y se seca a la temperatura ambiente sobre
 pentóxido de fósforo.

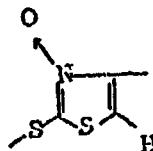
20 Se obtienen 1,3 g del compuesto del título;

R_F: 0,16 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)IR (espectro infrarrojo) (KBr): 1765 cm⁻¹ (banda de β -lac-
 tama)RMN (resonancia magnética nuclear) (d₆-DMSO (dimetilsulfó-
 25 xido), 60 MHz)

MOE 71/3 073

1 $\delta = 6,8$ ppm (singuleto, 1H,

);

5 $\delta = 7,7$ ppm (Doblete, 1H,

);

10 $\delta = 9,6$ ppm (Doblete, 1H, $\begin{array}{c} - C - N - \\ || \quad | \\ O \quad H \end{array}$)Ejemplo 2:

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(3-oxi-4-fenil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-3-cefen-4-carboxílico

15

2,6 g (5 milimoles) de un aducto (1:1:1) de ácido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefalosporánico, agua y etanol se disuelven con 1,5 g (7,5 milimoles) de 2-mercapto-3-oxi-4-fenil-1,3-tiazol en 50 ml de agua con la cantidad necesaria de bicarbonato sódico, y se calientan durante 12 horas a 64°C, manteniéndose el valor del pH de la solución de reacción entre 6,0 y 7,0. El tratamiento y el aislamiento del producto de reacción se realizan como en el ejemplo 1.

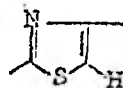
20

Se obtienen 0,9 g del compuesto del título: $R_f = 0,45$ (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

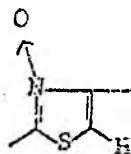
25

05018

1 $\delta = 6,8$ ppm (singulete, 1H,



5 $\delta = 8,13$ ppm (singulete, 1 H,



10 $\delta = 9,6$ ppm (Doblete, 1H, $\begin{matrix} -C-N- \\ | \quad | \\ \quad H \\ \quad O \end{matrix}$);

Ejemplo 3:

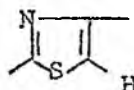
Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-[4-(4-clorofenil)-3-oxi-1,3-tiazol-2-
-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

15 Según el ejemplo 1, con empleo de 1,86 g (8 mili moles) de 4-(4-clorofenil)-2-mercapto-3-oxi-1,3-tiazol. La solución de reacción se calienta durante 24 horas a 64°C;

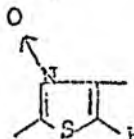
Se obtienen 0,75 g del compuesto del título.

R_F: 0,50 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

20 $\delta = 6,8$ ppm (Singulete, 1H,



25 $\delta = 8,3$ ppm (Singulete, 1H,



HOE 77/E 078

1 $\delta = 9,65$ ppm (Doblete, 1 H, $\begin{array}{c} - C - NH - \\ || \\ O \end{array}$)

Ejemplo 4:

5 Ácido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(4-ter-butil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico

2,0 g (4 milimoles) de formiato de ácido 7-beta-
 7-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-
 10 -cefalosporánico se suspenden en 30 ml de una mezcla (2:1)
 de agua-acetona. Se añaden 0,7 g (4 milimoles) de 4-ter-
 -butil-2-mercapto-1,3-tiazol y tanta solución de bicarbona-
 to sódico 2n como sea preciso para que se forme una solución
 homogénea. A continuación la solución de reacción se ajusta
 15 a un valor de pH de 7,0 con bicarbonato sódico sólido y,
 con mantenimiento constante del valor del pH, se calienta
 durante 5 horas a una temperatura de 50 a 60°C. Se separa
 la acetona por destilación en vacío a 40°C, se filtra, y
 la solución acuosa se ajusta a un valor de pH de 2,0, en-
 20 friando con hielo, con ácido clorhídrico 2n. El precipitado
 se separa por filtración, se lava con agua y se disuelve
 de nuevo en solución de bicarbonato sódico 2n. La solución
 acuosa se clarifica con carbón activo, y después de la aci-
 dificación con ácido clorhídrico 2n a un valor de pH de 2,
 25 se obtienen 0,9 g del compuesto del título.

05018

FOE 77/3 078

1

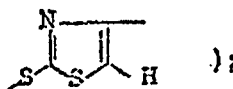
R_f : 0,55 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

δ = 1,2 ppm (Singlete, 9 H, - C(CH₃)₃);

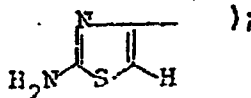
δ = 3,8 ppm (Singlete, 3H, = N - OCH₃);

5

δ = 6,43 ppm (Singlete, 1 H,



δ = 6,67 ppm (Singlete 1 H,



10

= 7,16 ppm (2 H, - NH₂)

Ejemplo 5:

15

Acido 7-beta- α -sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-(1-oxi-pirid-2-il-tiometil)-3-cefen-4-carboxílico

20

1,5 g (3,3 milimoles) de ácido 7-beta- α -sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-cefalosporánico se disuelven en 50 ml de agua con la cantidad equimolar de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 457 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-piridin-N-óxido y 303 mg (3,6 milimoles) de bicarbonato sódico en 30 ml de agua, y la solución de reacción se ajusta a un valor de pH de 6,8 7,2 por adición, en caso de que sea necesario, de solución de bicarbonato sódico ln. La solución se calienta durante

25

1 4 horas a 50°C, con agitación y mantenimiento constante del
 valor del pH. Después del enfriamiento a 20°C se ajusta a
 pH = 5 con ácido clorhídrico 2n, se extrae con acetato de
 etilo, y a continuación la fase acuosa se acidifica a un
 5 valor de pH de 2,0 con ácido clorhídrico 2n. El precipita-
 do se separa por filtración, se lava con agua, y se seca
 en vacío a 37°C sobre hidróxido potásico.

Se obtienen 385 mg del compuesto enunciado.

Rf: 0,11 (acetona: ácido acético glacial = 10 : 1)

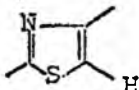
10 $\delta = 3,92$ ppm (Singlete, 3 H, = N - OCH₃);

$\delta = 5,20$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

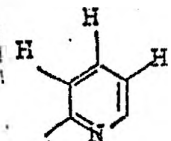
$\delta = 5,81$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

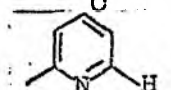
$\delta = 3,70$ ppm (2-CH₂-);

15 $\delta = 4,07$ ppm (C3-CH₂-S-);

$\delta = 6,79$ ppm (Singlete, 1H, );

20 $\delta = 7,24$ ppm (2 H, -NH₂);

$\delta = 7,42$ ppm (Multiplete, 3 H, );

$\delta = 8,35$ ppm (Multiplete, 1 H, );

25 $\delta = 9,64$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

1

Ejemplo 6:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-11)-acetamido 7-3-(3-metil-1-oxi-pirid-2-il-tiometil)-3-
-cefem-4-carboxílico

5

Según el ejemplo 5, con empleo de 508 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-3-metil-piridin-N-óxido. La solución de reacción se calienta durante 7 horas a 60°C. El producto bruto aislado se purifica por disolución en solución la de bicarbonato sódico, extracción de la solución acuosa a pH = 8 con acetato de etilo y nueva precipitación con ácido clorhídrico 2n.

10

Se obtienen 496 mg del compuesto del título.

R_F: 0,13 (acetona-ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

15

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):


δ = 2,37 ppm (Singlete, 3 H, CH₃ - Pir);

δ = 3,83 ppm (Singlete, 3 H, = N - OCH₃)

δ = 5,05 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

20

δ = 5,70 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,72 ppm (Singlete, 1 H, );

δ = 9,56 ppm (Doblete, 1 H -CO-NH-)

Ejemplo 7:

25

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-

1 -il)-acetamido 7-3-(4-metil-1-oxi-pirid-2-il-tiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico

5 Según el ejemplo 5, con empleo de 508 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-4-metil-piridin-N-óxido. La solución de reacción se calienta durante 4 horas a 60°C. Se aíslan 512 mg del compuesto del título.

R_f: 0,12 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

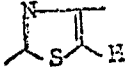
RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

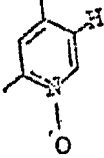
10 δ = 2,32 ppm (Singulete, 3 H, CH₃-Pir.);

δ = 3,87 ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

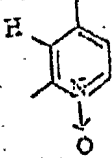
δ = 5,19 ppm (Dobleto, 1H, 6-CH-);

δ = 5,76 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,76 ppm (Singulete, 1 H, );

15 δ = 7,04 ppm (Multiplete, 1 H, );

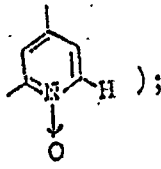
20 δ = 7,23 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,46 ppm (Singulete, 1 H, );

25

12018

1

$\delta = 8,16$ ppm (Doblete, 1 H, );

$\delta = 9,57$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

5

Ejemplo 8:

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-[2-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tioetil 7-3-cefam-4-carboxílico

10

Según el ejemplo 5, con empleo de 644 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción se calienta durante 6,5 horas a 60°C. Se aíslan 478 mg del compuesto del título.

R_f: 0,59 (acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

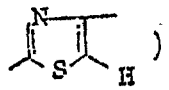
15

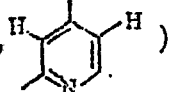
IR (KBr): 1767 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

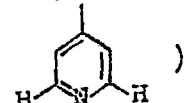
$\delta = 3,84$ ppm (Singlete, 3 H, =N-OCH₃);

20

$\delta = 6,76$ ppm (Singlete, 1 H, );

$\delta = 7,87$ ppm (Multiplete, 2 H, );

25

$\delta = 8,82$ ppm (Multiplete, 2 H, );

1

$\delta = 9,60$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

Ejemplo 9:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetanido 7-3-2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil-3-cefem-4-carboxílico

5

Según el ejemplo 5, con empleo de 663 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción se calienta durante 7,5 horas a 80°C.

Se obtienen 609 mg del compuesto del título

10

R_f: 0,19 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1767 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

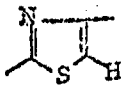
RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,89$ ppm (Singulete, 3 H, = N - OCH₃);


$\delta = 5,17$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

15

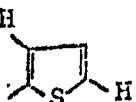
$\delta = 5,78$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,76$ ppm (Singulete, 1 H, 

$\delta = 7,18$ ppm (2 H, -NH₂)

$\delta = 7,30$ ppm (Multiplote, 1 H, 

20

$\delta = 7,88$ ppm (Multiplote, 2 H, 

25

$\delta = 9,62$ ppm (doblete, 1 H, -CO-NH-)

1

Ejemplo 10:

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-(2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tionetil)-3-cefem-4-carboxílico

5

Según el ejemplo 5, con empleo de 479 mg (3,6 milimoles) de 2-amino-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción se calienta durante 10 horas a 70°C.

Se obtienen 804 mg del compuesto del título.

R_f: 0,21 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

10

IR(KBr): 1758 cm⁻¹ (banda de β-lactama)


RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,82 ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

δ = 5,09 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,73 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

15

δ = 6,73 ppm (Singulete, 1 H, );

δ = 6,9 ppm - 7,5 ppm (4 H, - NH₂);

δ = 9,53 ppm (Doblete, 1 H, - CO - NH -)

20

Ejemplo 11:

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-2-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tionetil 7-3-cefem-4-carboxílico

25

2 g (4 milimoles) de formiato de ácido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido

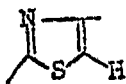
1 do 7-cefalosporánico se disuelven en 20 ml de agua con
adición de la cantidad equimolar de bicarbonato sódico.
Se añade una solución de 1 g (5,2 milimoles) de 5-mercapto-
-2-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol en 20 ml de una mezcla de
5 agua-acetona (1:1), y la solución de reacción se calienta
durante 24 horas a 50°C, manteniéndose el valor del pH de
la solución en 7,5. Se separa la acetona por destilación
en vacío a 40°C, la solución acuosa se filtra y se ajusta
al valor de pH de 2,8 con ácido clorhídrico 1 n. El preci-
10 pitado se separa por filtración, se lava con agua y se se-
ca en vacío sobre pentóxido de fósforo. Se obtienen 880
mg del compuesto del título.

R_f: 0,44 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial =
5:2:1,5:1,5)

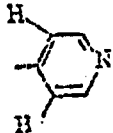
15 IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

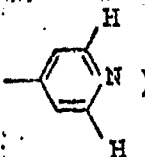
δ = 3,86 ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

δ = 6,75 ppm (Singulete, 1 H, );

20

δ = 7,8 ppm (Multiplete, 2 H, );

25

δ = 8,77 ppm (Multiplete, 2 H, );

1

Ejemplo 12:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3- α -(3-piridil)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefen-4-carboxílico

5

Según el ejemplo 11, con empleo de 1,0 g (5,2 milimoles) de 5-mercapto-2-(3-piridil)-1,3,4-tiadiazol. Se aíslan 400 mg del compuesto del título.

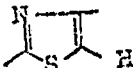
R_f: 0,44 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

10

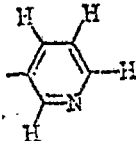
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,9 ppm (Singlete, 3 H, = N-OCH₃);

δ = 6,75 ppm (Singlete, 1 H, );

15

δ = 8,5-9,1 ppm (Multiplete, 4 H, );

δ = 9,6 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-).

20

Ejemplo 13:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetanido 7-3-(1H-1,3,4-triazol-2-il-tiometil)-3-cefen-4-carboxílico

25


17,2 g (40 milimoles) de ácido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetanido 7-cefalo-

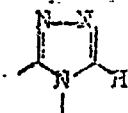
1 poránico se disuelven en 500 ml de agua con la cantidad
 5 equimolar de bicarbonato sódico. Se añade una solución de
 4,5 g (40 milimoles) de 2-mercapto-1H-1,3,4-triazol y la
 cantidad calculada de bicarbonato sódico en 70 ml de agua,
 y la solución de reacción se calienta durante 6,5 horas a
 60°C, manteniéndose el valor del pH de la solución en 6 -
 7 por adición de bicarbonato sódico. La solución de reac-
 ción se liofiliza, el residuo se recoge con un poco de
 10 agua y se ajusta a un valor de pH de 2 con ácido clorhí-
 drico 2n. El precipitado se separa por filtración, se la-
 va con agua, y se purifica por disolución en solución de
 bicarbonato sódico 1n y nueva precipitación con ácido clo-
 rídrico 2n. Después del secado sobre hidróxido potásico
 a 37°C y en vacío, se aíslan 6,58 g del compuesto del tí-
 15 tulo;

R_f : 0,30 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1754 cm^{-1} (banda de β -lactama).

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

- 20 $\delta = 3,59$ ppm (2 H, 2- CH_2 -);
- $\delta = 3,83$ ppm (Singuleto, 3 H, = N- OCH_3);
- $\delta = 4,03$ ppm (Espectro AB, 2 H, C3- CH_2 -S-);
- $\delta = 5,06$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);
- $\delta = 5,68$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);
- $\delta = 6,74$ ppm (Singuleto, 1 H );

1 $\delta = 7,14$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);
 $\delta = 8,30$ ppm (Singulete, 1 H, );

5 $\delta = 9,50$ ppm (Doblete, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Ejemplo 14:

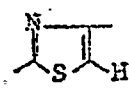
Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(2-trifluorometil-1H-1,3,4-triazol-5-
-il-tiometil)-3-cefam-4-carboxílico

10 Según el ejemplo 5, con empleo de 493 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-trifluorometil-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 6,5 horas a 60°C. Se aíslan 275 mg del compuesto del título.

15 R_f : 0,58 (acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr): 1764 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

20 $\delta = 3,88$ ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);
 $\delta = 5,14$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);
 $\delta = 5,77$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);
 $\delta = 6,77$ ppm (Singulete, 1 H, );

$\delta = 9,59$ ppm (Doblete, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

1 Ejemplo 15:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(2-acetamido-1H-1,3,4-triazol-5-il-tio-
metil)-3-cefem-4-carboxílico

5 Según el ejemplo 6, con empleo de 569 mg (3,6 milimoles) de 2-acetamido-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol, calentándose la solución de reacción durante 9 horas a 60°C.

Se obtienen 459 mg del compuesto del título.

10 R_f : 0,25 (acetato de etilo; metanol; ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr): 1763 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,08$ (Singlete, 3 H, -CO-CH₃);

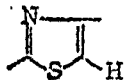
$\delta = 3,64$ (2 -CH₂-);

15 $\delta = 3,85$ ppm (Singlete, 3 H, = N-OCH₃);

$\delta = 4,05$ ppm (2 H, -C3-CH₂-S-);

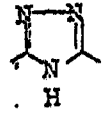
$\delta = 5,13$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,75$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,77$ ppm (Singlete, 1 H );

20

$\delta = 9,60$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-);

$\delta = 11,46$ ppm (Singlete, 1 H );

Ejemplo 16:

25

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-

1 -il)-acetamido 7-3-2-(2-furil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-
-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

Según el ejemplo 5, con empleo de 603 mg (3,6 milimoles) de 2-(2-furil)-5-mercaptop-1H-1,3,4-triazol.

5 Después de adición de 10 ml de acetona, la solución de reacción se calienta durante 8 horas a 60°C. El producto bruto aislado se purifica por trituración en una mezcla de acetona-agua (1:1).

Se obtienen 268 mg del compuesto del título.

10 R_f : 0,27 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1).

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)


RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

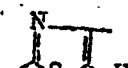
δ = 3,79 ppm (Singlete, 3 H = N-OCH₃);


δ = 4,21 ppm (Espectro AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);

15 δ = 5,12 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,73 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,65 ppm (Multiplete, 1 H,  H);

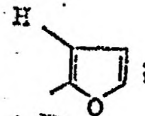
20 δ = 6,72 ppm (Singlete, 1 H, );

δ = 7,10 ppm (Multiplete, 3 H, -NH₂ );

25

HOE 77/F 078

1

 $\delta = 6,84$ ppm (Multiplete, 1 H, $\delta = 9,55$ ppm (Doblete, 1 H, -NH-CO-)

5

Ejemplo 17:

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-[2-(3-piridil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-carboxílico

10

Según el ejemplo 5, 9,1 g (18,2 milimoles) de ácido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefalosporánico y 4,2 g (23,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(3-piridil)-1H-1,3,4-triazol se disuelven en 300 ml de agua con la cantidad calculada de bicarbonato sódico, y se calientan durante 2,5 horas a 55°C.

15

El producto bruto aislado se purifica por trituración en 200 ml de acetato de etilo.

Se obtienen 7,0 g del compuesto del título.

R_f : 0,35 (acetona:ácido acético glacial = 10:1)

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)

20

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,60$ ppm (2 H, 2- CH_2 -);

$\delta = 3,76$ ppm (Singulete, 3 H, = N- OCH_3);

$\delta = 4,21$ ppm (Espectro AB, 2 H, -C3- CH_2 -S-);

$\delta = 5,05$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

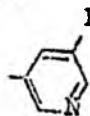
25

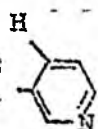
$\delta = 5,65$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);


12018

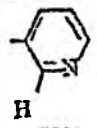
1 $\delta = 6,67$ ppm (Singulete, 1 H, );

$\delta = 7,12$ ppm (2 H, $-NH_2$);

5 $\delta = 7,46$ ppm (Multiplete, 1 H, );

$\delta = 8,28$ ppm (Multiplete, 1 H, );

10 $\delta = 8,64$ ppm (Multiplete, 1 H, );

15 $\delta = 9,13$ ppm (Singulete, 1 H, );

$\delta = 9,54$ ppm (Doblete, 1H, $-CO-NH-$)

Ejemplo 18:

20 Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-2-(4-piridil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-3-cefen-4-carboxílico

Según el ejemplo 5, con empleo de 641 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(4-piridil)-1H-1,3,4-triazol, calentándose la solución de reacción durante 7 horas a

25

1 60°C.

Se obtienen 903 mg del compuesto del título.

R_f: 0,33 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1759 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

5 RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

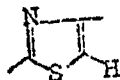
δ = 3,71 ppm (2-CH₂-);

δ = 3,87 ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

δ = 4,33 ppm (Espectro AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);

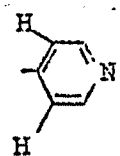
δ = 5,13 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

10 δ = 5,76 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-);

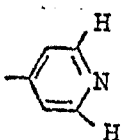
δ = 6,74 ppm (Singulete, 1 H, );

δ = 7,19 ppm (2 H, -NH₂);

15

δ = 7,92 ppm (Multiplete, 2 H, );

20

δ = 8,71 ppm (Multiplete, 2 H, );

δ = 9,57 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-),

Ejemplo 19:

Acido 7-beta-alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(2-ter-butil-1H-1,3,4-triazol-5-il-tio-

25

.12018

1. metil)-3-cefem-4-carboxílico

Según el ejemplo 4, con empleo de 630 mg (4 milimoles) de 2-ter-butil-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 12 horas a 50 - 60°C. Se aíslan 600 mg del compuesto del título.

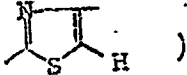
R_f: 0,50 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial = 4:2:1,5:1,5)

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (δ₆-DMSO, 60 MHz):

10 δ = 1,2 ppm (Singulete, 9 H, -C(CH₃)₃);

δ = 3,8 ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

δ = 6,7 ppm (Singulete, 1 H )

15 Ejemplo 20:

Acido 7-beta-α-alfa-sin-metoximino-alfa(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-(1-amino-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

20 2,5 g (5 milimoles) de un aducto (1:1:1) de ácido 7-beta-α-alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-cefalosporánico, agua y etanol, así como 1,1 g (6 milimoles) de 1-amino-5-mercapto-2-trifluorometil-1,3,4-triazol se suspenden en 50 ml de agua y se disuelven por adición de la cantidad calculada de bicarbonato sódico. Manteniendo constante el valor del pH de 6,8 - 7,0,

1 la solución de reacción se calienta durante 8,5 horas a
70°C. Se deja enfriar a la temperatura ambiente, se recu-
bre con 50 ml de acetato de etilo, y la solución se ajusta
5 a un valor de pH de 5,7 con ácido clorhídrico 2n. Se
separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae 2 ve-
ces más con 30 ml de acetato de etilo cada vez. La fase
acuosa se libera en vacío del acetato de etilo restante,
y a 0°C se ajusta a un valor de pH de 2 con ácido clorhí-
drico 2n. El precipitado se separa por filtración, se la-
10 va con agua, y se seca en vacío sobre pentóxido de fósfo-
ro.

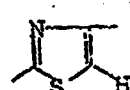
Se obtienen 1,1 g del compuesto del título.

R_f: 0,35 (n-butanol:ácido acético glacial:agua = 6 : 2 : 2)

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

15 RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 6,25 ppm (2 H, -N-NH₂);

δ = 6,8 ppm (Singulete, 1 H );

20 δ = 9,55 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

Ejemplo 21:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3- α -1-amino-2-(2-hidroxifenil)-1,3,4-tria-
zol-5-il-tiometil 7-3-cefam-4-carboxílico

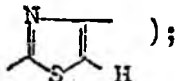
25 Según el ejemplo 20, con empleo de 1,25 g (6 mi-
12018

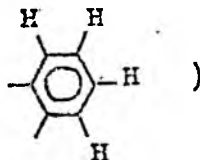
1 limoles) de 1-amino-2-(2-hidroxifenil)-5-mercapto-1,3,4-
-triazol. La solución de reacción se calienta durante 4,5
horas a 70°C, se extrae con acetato de etilo a un valor
de pH de 6,2, y se ajusta a un valor de pH de 1,5 con áci-
5 do clorhídrico 2n. Se aíslan 2,4 g del compuesto del títu-
lo.

R_f: 0,28 (n-butanol:ácido acético glacial:agua = 6 : 2 : 2)

IR (KBr): 1770 cm⁻¹ (banda de β-lactama

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

10 δ = 6,8 ppm (Singulete, 1 H );

δ = 6,9-8,0 ppm (Multiplete, 4 H, )

15 δ = 9,65 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

Ejemplo 22:

20 Acido 7-beta-alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-triazol-4-
-il)-acetamido 7-3-2-etil-1-(1-pirrolil)-1,3,4-triazol-
-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico


Según el ejemplo 20, con empleo de 1,15 g (6
milimoles) de 2-etil-5-mercapto-1-(1-pirrolil)-1,3,4-tria-
zol.

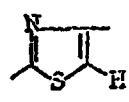
25 Se obtienen 1,2 g del compuesto del título.


1 R_f : 0,37 (n-butanol:ácido acético glacial:agua = 6 : 2 : 2)

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

5 δ = 6,25 ppm (Triplete, 2 H, );

δ = 6,7 ppm (Singulete, 1 H, );

10 δ = 7,1 ppm (Triplete, 2 H, );

δ = 9,55 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

15 Ejemplo 23:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3- α -2-etil-1-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-
-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

20 Según el ejemplo 20, con empleo de 1,34 g (6 milimoles) de 2-etil-1-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-5-mercapto-1,3,4-triazol.

Se obtienen 1,8 g del compuesto del título.


R_f : 0,43 (n-butanol:ácido acético glacial:agua = 6: 2 : 2)

IR (KBr): 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

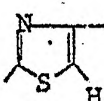
25 RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

12018

1

$\delta = 5,95$ ppm (Singulete, 2 H, );

5

$\delta = 6,75$ ppm (Singulete, 1 H, 

$\delta = 9,6$ ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 24:

10

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-[2-(2-hidroxifenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefen-4-carboxílico

Según el ejemplo 20, con empleo de 970 mg (6 milimoles) de 2-(2-hidroxifenil)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol.

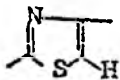
Se obtienen 740 mg del compuesto del título.

15

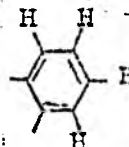
$R_f = 0,56$ (n-butanol:ácido acético glacial:agua = 6 : 2:2)

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 6,8$ ppm (Singulete, 1 H, );

20

$\delta = 6,8-7,8$ ppm (Multiplete, 4 H, 

$\delta = 9,6$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

25

1

Ejemplo 25:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(1-metil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-
-3-cefem-4-carboxílico

5

Según el ejemplo 5, con empleo de 529 mg (4,6 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 5 horas a 50 - 60°C, y el material bruto aislado se purifica por trituración con acetato de etilo.

10

Se obtienen 395 mg del compuesto del título.

R_F: 0,07 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1752 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

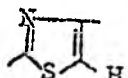
15

δ = 3,54 ppm (Singlete, 3 H, -N-CH₃);

δ = 3,83 ppm (Singlete, 3 H, = N-OCH₃);

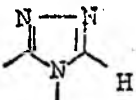
δ = 5,10 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,72 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,72 ppm (Singlete, 1 H );

20

δ = 7,16 ppm (2 H, -NH₂)

δ = 8,55 ppm (Singlete, 1 H, );

25

δ = 9,55 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

1 Ejemplo 26:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-(1-metil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico .

5 Según el ejemplo 5, con empleo de 732 mg (4 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 6,5 horas a 60°C. Se aíslan 556 mg del compuesto del título.

R_f: 0,42 (acetato de etilo:isopropanol:agua = 4 : 3 : 2)

10 IR (KBr): 1766 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (δ ₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 3,52 ppm (2-CH₂-);

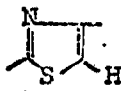
δ = 3,64 ppm (Singulete, -N-CH₃);

δ = 3,80 ppm (Singulete, = N-OCH₃);

15 δ = 4,04 ppm (Espectro AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);

δ = 5,07 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,72 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,69 ppm (Singulete, 1 H, );

20

δ = 7,13 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 9,51 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

Ejemplo 27:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-(1-metil-2-(3-iridil)-1,3,4-triazol-

25

1 -5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

Según el ejemplo 5, con empleo de 663 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 9 horas a 60°C, y el material bruto aislado se purifica por nueva disolución en solución de bicarbonato sódico 1n y precipitación con ácido clorhídrico 2n.

Se obtienen 201 mg del compuesto del título.

R_F: 0,02 (acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr): 1762 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

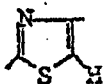
RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

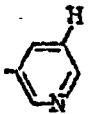
δ = 3,61 ppm (Singulete, 3 H, -N-CH₃);

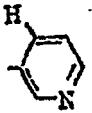
δ = 3,85 ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

15 δ = 5,13 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

δ = 5,76 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

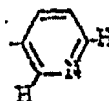
δ = 6,76 ppm (Singulete, 1 H, );

20 δ = 7,57 ppm (Multiplete, 1 H, );

δ = 8,14 ppm (Multiplete, 1 H, )

25

1

 $\delta = 8,80$ ppm (Multiplete, 2 H, $\delta = 9,58$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

5

Ejemplo 28:

Ácido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-[1-metil-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-3-cefen-4-carboxílico

10

Según el ejemplo 5, con empleo de 691 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-2-(4-piridil)-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 2 horas a 65°C, y el material bruto aislado se purifica por nueva disolución en solución de bicarbonato sódico 1n y nueva precipitación con ácido clorhídrico 2n.

15

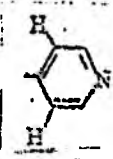
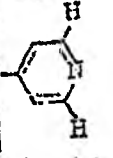
Se obtienen 349 mg del compuesto del título.

 R_f : 0,11 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)IR (KBr): 1766 cm^{-1} (banda de β -lactama)RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

20

 $\delta = 3,66$ ppm (Singulete, -NCH₃); $\delta = 3,87$ ppm (Singulete, = N-OCH₃); $\delta = 5,12$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-); $\delta = 5,74$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-); $\delta = 6,74$ ppm (Singulete, 1 H,);

25

- 1 $\delta = 7,18$ ppm (2H, $-\text{NH}_2$);
- $\delta = 7,73$ ppm (Multiplete, 2 H, );
- 5 $\delta = 8,77$ ppm (Multiplete, 2 H, );
- $\delta = 9,61$ ppm (Doblete, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Ejemplo 29:

10 Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-[2-(2-furil)-1-metil-1,3,4-triazol-5-
-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

15 Según el ejemplo 5, con empleo de 652 mg (3,6 milimoles) de 2-(2-furil)-5-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 3,5 horas a 60 - 65°C, y el producto bruto aislado se purifica por disolución en solución de bicarbonato sódico 1n, extracción con acetato de etilo y nueva precipitación a partir de la fase acuosa con ácido clorhídrico 2n.

Se obtienen 486 mg del compuesto del título.

R_f : 0,29 (acetona:ácido acético glacial = 10:1)

20 IR (KBr): 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

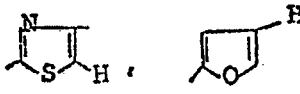
$\delta = 3,64$ ppm (Singulete, 3 H, $-\text{NCH}_3$);


$\delta = 3,78$ ppm (Singulete, 3 H, $= \text{N}-\text{OCH}_3$);

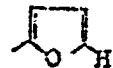
$\delta = 5,05$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

25

1 $\delta = 5,69$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,68$ ppm (Singulete, 2 H, );

5 $\delta = 7,08$ ppm (Multiplete, 3 H, -NH₂ + );

10 $\delta = 7,86$ ppm (Multiplete, 1 H, );

$\delta = 9,51$ ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

Ejemplo 30:

15 Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3- α -1-metil-2-(2-tienil)-1,3,4-triazol-
-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

Según el ejemplo 29, con empleo de 709 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-2-(2-tienil)-1,3,4-triazol.

Se obtienen 799 mg del compuesto del título.

20 R_f: 0,38 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1763 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,69$ ppm (Singulete, 3 H, -NCH₃);

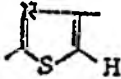
$\delta = 3,82$ ppm (Singulete, 3 H, = N-OCH₃);

25



12018

HOE 77/F 078

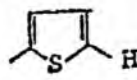
1

 $\delta = 4,32$ ppm (Espectro AB, 2 H, $-C_3-CH_2-S-$); $\delta = 5,12$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-); $\delta = 5,73$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-); $\delta = 6,72$ ppm (Singulete, 1 H, );

5

 $\delta = 7,19$ ppm (Multiplete, 3 H, $-NH_2+$ ); $\delta = 7,63$ ppm (Multiplete, 1 H, );

10

 $\delta = 7,78$ ppm (Multiplete, 1 H, );

15

 $\delta = 9,56$ ppm (Doblete, 1 H, $-CO-NH-$)Ejemplo 31:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(1,3-dimetil-1,2,4-triazol-5-il-tiometil)
-3-cefem-4-carboxílico

20

Según el ejemplo 5, con empleo de 584 mg (4,6 milimoles) de 1,3-dimetil-5-mercapto-1,2,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 5,5 horas a 50 - 55°C, y el producto bruto aislado se purifica por trituración con acetato de etilo.

25

Se obtienen 542 mg del compuesto del título.


12018

1

R_f : 0,27 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

$\delta = 2,20$ ppm (Singlete, 3 H, );

5

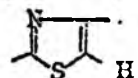
$\delta = 3,66$ ppm (Singlete, 3 H, $-\text{NCH}_3$);

$\delta = 3,85$ ppm (Singlete, 3 H, $= \text{N}-\text{OCH}_3$);

$\delta = 5,10$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

10

$\delta = 5,76$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

$\delta = 6,73$ ppm (Singlete, 1 H, );

$\delta = 7,17$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);

15

$\delta = 9,53$ ppm (Doblete, 1 H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Ejemplo 32:

Ácido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-2-(pirid-2-il-amino)-1,3,4-tiadiazol-5-
-il-tiometil 7-3-cefam-4-carboxílico

20

Según el ejemplo 2, con empleo de 1,05 mg (5 milimoles) de 5-mercapto-2-(pirid-2-il-amino)-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción se calienta durante 7 horas a 70°C, y el producto bruto aislado se extrae con etanol en un aparato Soxhlet. Como residuo se obtienen 0,63 g del compuesto del título.

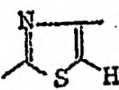
25

1

R_f: 0,35 (n-butanol:ácido acético glacial: agua = 6 : 2:2)

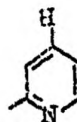
IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

δ = 6,8 ppm (Singulete, 1 H, );

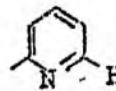
5

δ = 7,75 ppm (Triplete, 1 H,



10

δ = 8,3 ppm (Doblete, 1 H,



δ = 9,5 ppm (Doblete, 1 H, -CO-NH-)

Ejemplo 33:

15

Acido 7-beta-α-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-2-(2-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tio-
metil 7-3-cefem-4-carboxílico

20

Según el ejemplo 5, calentándose la solución de reacción durante 4,5 horas a 70°C. El material bruto obtenido se purifica por trituración con acetato de etilo.

Se obtienen 1,24 g del compuesto del título.


R_f: 0,37 (acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial= 20 : 10 : 1)

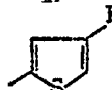
IR (KBr): 1761 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

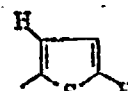
25

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

12018

- 1 $\delta = 3,63$ ppm (2-CH₂-);
 $\delta = 3,81$ ppm (Singlete, 3 H, = N-OCH₃);
 $\delta = 4,19$ ppm (Espectro AB, 2 H, -C3-CH₂-S-);
5 $\delta = 5,06$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);
 $\delta = 5,70$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);
 $\delta = 6,68$ ppm (Singlete, 1 H, );

10 $\delta = 7,14$ ppm (Triplete, 3 H, -NH₂ + );

$\delta = 7,62$ ppm (Doblete, 2 H, );

15 $\delta = 9,50$ ppm (Doblete, 1 H, -NH-CO-)

Ejemplo 34:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3- α -(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tic-
metil 7-3-cefem-4-carboxílico

20

1,5 g (3,14 milimoles) de sal sódica de ácido
7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido 7-cefalosporánico se disuelven, según el ejem-
plo 5, en 50 ml de agua con 1,7 g (10 milimoles) de 2-(2-
-furil)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol y la cantidad equivalen-
te de bicarbonato sódico, y se calientan durante 4,5 ho-

25
12018

1 ras a 65°C. El producto bruto obtenido se purifica por trituración en acetato de etilo, y se seca en vacío sobre hidróxido potásico a 37°C.

Se obtienen 698 mg del compuesto del título.

5 R_f : 0,45 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

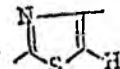
IR (KBr): 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

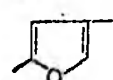
RMN (d_6 -DMSO ; 60 MHz):

δ = 3,83 ppm (Singlete, 3 H, = N-OCH₃);


δ = 5,12 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

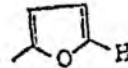
10 δ = 5,75 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

δ = 6,73 ppm (Singlete, 1 H, );

15 δ = 6,78 ppm (Triplete, 1 H, );

δ = 7,16 ppm (2 H, -NH₂);

δ = 7,28 ppm (Doblete, 1 H, H );

20 δ = 8,04 ppm (Doblete, 1 H, );

δ = 9,56 ppm (Doblete, 1 H, -NH-CO-)

25 Ejemplo 35:

1 Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(1-etil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-
-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico


5 1,5 g (3,14 milimoles) de sal sódica del ácido
7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido 7-cefalosporánico se disuelven, según el ejem-
plo 5, con 709 mg (3,6 milimoles) de 1-etil-5-mercapto-2-
-trifluorometil-1,3,4-triazol y la cantidad equivalente
10 de bicarbonato sódico en 50 ml de agua, y se calientan du-
rante 1,5 horas a 67°C y a un valor de pH de 7. El produc-
to bruto obtenido se purifica por trituración con acetato
de etilo, y se seca en vacío a 37°C sobre hidróxido potá-
sico.

15 Se obtienen 387 mg del compuesto del título.

R_F: 0,50 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

20 δ = 1,29 ppm (Triplete, 3 H, -N-C-CH₃);
 δ = 3,85 ppm (Singlete, 3 H, = N-OCH₃);
 δ = 4,14 ppm (Cuartete, 2 H, -N-CH₂-C);
 δ = 5,14 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);
 δ = 5,76 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);
 δ = 6,74 ppm (Singlete, 1 H, );

1 $\delta = 7,18$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);
 $\delta = 9,56$ ppm (Doblete, 1 H, $-\text{NH}-\text{CO}-$)

Ejemplo 36:

5 Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-3-(2-acetamidometil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-3-cefen-4-carboxílico

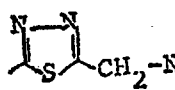
10 1,5 g (3,14 milimoles) de sal sódica de ácido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefalosporánico se disuelven en 50 ml de agua con 699 mg (3,7 milimoles) de 2-acetamidometil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol y la cantidad equivalente de bicarbonato sódico, y se calientan según el ejemplo 5 durante 6 horas a 65°C. El producto bruto se purifica por trituración con acetato de etilo.

15 Se obtienen 0,67 g del compuesto del título.

R : 0,32 (acetona: ácido acético glacial : 10 : 1)

$\text{IR (KBr): } 1760 \text{ cm}^{-1}$ (banda de β -lactama)

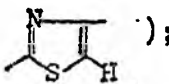
RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

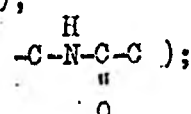
20 $\delta = 1,88$ ppm (Singulete, 3 H, $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{N}$);
 $\delta = 3,86$ ppm (Singulete, 3 H, $= \text{N}-\text{OCH}_3$);
 $\delta = 4,56$ ppm (Doblete, 2 H, );

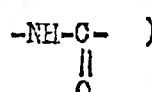
25 $\delta = 5,12$ ppm (Doblete, 2 H, 6-CH-);

$\delta = 5,77$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);

12018

1 $\delta = 6,74$ ppm (Singulete, 1 H, );

5 $\delta = 7,12$ ppm (2 H, $-\text{NH}_2$);
 $\delta = 8,73$ ppm (Triplete, 1 H, );

$\delta = 9,56$ ppm (Doblete, 1 H, )

10 Ejemplo 37:

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il-tiometil)-acetamido 7-3-[1-etil-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

15 Según el ejemplo 5, con empleo de 742 mg (3,6 milimoles) de 1-etil-5-mercapto-2-(3-piridil)-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 4,5 horas a 63°C. Se obtienen 675 mg del compuesto del título. R_f : 0,19 (acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial. = 20:10:1)

20 IR (KBr): 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

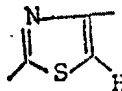
RMN (d_6 -DMSO; 60 MHz):

$\delta = 1,16$ ppm (Triplete, 3 H, $\text{N}-\text{C}-\text{CH}_3$);
 $\delta = 3,81$ ppm (Singulete, 3 H, $-\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$);
 $\delta = 3,92$ ppm (Cuartete, 2 H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}$);
25 $\delta = 4,14$ ppm (Espectro AB, 2 H, $-\text{C}_3-\text{CH}_2-\text{S}-$);

1

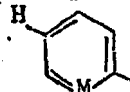
$\delta = 5,12$ ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-);

$\delta = 5,75$ ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-);


$\delta = 6,73$ ppm (Singulete, 1 H, );

5

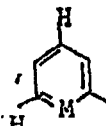
$\delta = 7,16$ ppm (Singulete, 2 H, -NH₂);

$\delta = 7,57$ ppm (Multiplete, 1 H, );

10

$\delta = 8,08$ ppm (Multiplete, 1 H, );

15

$\delta = 8,76$ ppm (Multiplete, 2 H, );

$\delta = 9,54$ ppm (Doblete, 1 H, -MH-C-₀).

20

Ejemplo 38:

Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetanido 7-3-1-metil-2-(4-sulfamóilfenil)-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

25

1,82 g (4 milimoles) de ácido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetanido 7-cefalos

1 poránico se disuelven en 30 ml de agua con adición de la
 cantidad calculada de bicarbonato sódico. Se añaden 1,35
 g (5 milimoles) de 1-metil-5-mercapto-2-(4-sulfamóilfenil)-
 5 -1,3,4-triazol y la cantidad calculada de bicarbonato só-
 dico en 30 ml de agua, la solución de reacción se ajusta,
 caso de que sea necesario, a un valor de pH de 7,0-7,3, y
 se calienta durante 8 horas a 65°C. Después del enfriamien-
 to, se ajusta a un valor de pH de 2 con ácido clorhídrico
 2n, el precipitado se separa por filtración, y se lava
 10 con acetato de etilo y con agua. El producto bruto se pu-
 rifica por trituración con etanol. Se obtienen 650 mg del
 compuesto del título.

R_f : 0,32 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial =
 5:2:1,5:1,5)

15 IR (KBr): 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

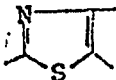
RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz):

δ = 3,5 ppm (Singulete, 3 H, -N-CH₃)

δ = 3,8 ppm (Singulete, 3 H, =N-OCH₃)

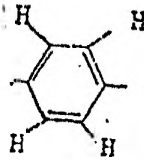
δ = 5,1 ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-)

20 δ = 5,7 ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-)

δ = 6,7 ppm (Singulete, 1 H, )

δ = 7,2 ppm (2 H, -NH₂)

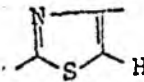
HOE 77/F 078

1 $\delta = 7,47$ ppm (2 H, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$)5 $\delta = 7,93$ ppm (Multiplete, 4 H,)
 $\delta = 9,5$ ppm (Doblete, 1H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{NH}-$)
Ejemplo 39:

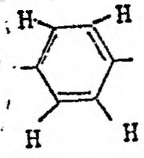
10 Acido 7-beta- α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetanido 7-3-1-alil-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-3-cefen-4-carboxílico

15 Según el ejemplo 38, con empleo de 1,48 g (5 milimoles) de 1-alil-5-mercaptop-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-triazol. La solución de reacción se calienta durante 10 horas a 60°C. Se obtienen 0,78 g del compuesto del título R_f : 0,42 (n-butanol:agua:stanol:ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz).20 $\delta = 3,83$ ppm (Singulete, 3 H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$)
 $\delta = 4,7 - 5,2$ y $5,5 - 6,1$ ppm (Multiplete, 5 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)

 $\delta = 6,67$ ppm (Singulete, 1 H,)
25
12018
 $\delta = 7,41$ ppm (Singulete, 2 H, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$)

1

$\delta = 7,87$ ppm (Multiplete, 4 H, );

Ejemplo 40:

5

Acido 7-beta-[alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

10

Según el ejemplo 38, con empleo de 1,39 g (5 milimoles) de 5-mercapto-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción se calienta durante 8 horas a 55 - 60°C. El producto bruto aislado se purifica por nueva disolución en solución de bicarbonato sódico 1 n y nueva precipitación con ácido clorhídrico 2n. Se obtienen 400 mg del compuesto del título.

15

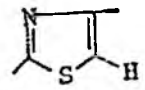
R_f : 0,45 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

IR (KBr): 1755 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO, 60 MHz)

20

$\delta = 3,87$ ppm (Singulete, 3 H, =N-ODH₃)

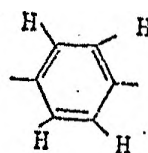
$\delta = 6,8$ ppm (Singulete, 1 H, )

$\delta = 7,5$ ppm (2 H, -SO₂NH₂)

25

1

$\delta = 8,0$ (Multiplete, 4 H,



)

5

$\delta = 9,5$ ppm (Dobleto, 1 H, -C-NH-)



Ejemplo 41:

Acido 7-beta-alfa-sin-metoximino-alfa-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxilico

10

Según el ejemplo 40, con empleo de 1,3 g (5 milimoles) de 5-mercapto-2-(4-sulfamoilfenil)-1,3,4-oxadiazol. Se obtienen 450 mg del compuesto del título.

R_f: 0,40 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

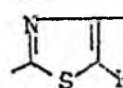
15

IR (KBr): 1758 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO, 60 MHz):

$\delta = 3,85$ ppm (Singulete, 3 H, =M-OCH₃)

$\delta = 6,75$ ppm (Singulete, 1 H,



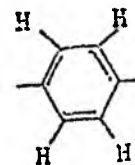
)

20

$\delta = 7,48$ ppm (2 H, -SO₂NH₂)

25

$\delta = 8,0$ ppm (Multiplete, 4 H,



1 $\delta = 9,45$ ppm (Doblete, 1 H, $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-NH-}$).

Ejemplo 42:

5 Acido 7- β -[α -sin-metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)]-
-acetamido 7-3-[4-(3-piridil)-tiazol-2-il-tiometil 7-3-
-cefem-4-carboxílico

10 1,82 g (4 milimoles) de ácido 7- β -[α -sin-metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)]-acetamido 7-cefalosporánico se disuelven conjuntamente con la cantidad equivalente de bicarbonato sódico en 50 ml de agua. Después de la adición de 0,97 g (5 milimoles) de 4-(3-piridil)-2-mercaptotiazol y de la cantidad equivalente de bicarbonato sódico, se calienta durante 6 horas a 65°C. Después del enfriamiento se filtra y se ajusta a pH 3,2 con HCl 2n. El precipitado separado se lava con acetato de etilo y con agua, y se seca. Después de trituración con alcohol quedan 0,8 g del compuesto del título.

15 R_f : 0,49 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

20 Punto de fusión > 250°C (con descomposición)

IR (KBr): 1768 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO): $\delta = 3,83$ ppm (N-OCH₃); 6,67 ppm (Singuleta protón de anillo tiazólico); 7,25 - 9,15 ppm (4H, varios multipletes, protones de anillo piridílico); 8,2 ppm

25

1 (1H, singulete, protón de mercaptotiazol); 9,5 ppm (doble-
te, 1H, -CONH-)

Ejemplo 43:

5 Ácido 7- β -[α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido 7-3-(5-carboximetilen-4-hidroxi-6-metil-pirimi-
din-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 1,82 g (4 milimoles) de ácido 7- β -[α -sin-meto-
ximino- α -(2-amino-tiazol-4-il-acetamido 7-cefalosporánico
se disuelven en unos 50 ml de agua y se neutralizan con
NaHCO₃.

15 1,15 g (5 milimoles) de éster etílico de ácido
4-hidroxi-2-mercapto-6-metil-pirimidin-5-il-acético se
disuelven conjuntamente con 0,5 g de NaHCO₃ en 50 ml de
H₂O con adición de un poco de acetona, y se añaden a la
solución de la cefalosporina. Se agita durante 10 horas a
55 - 60°. Después del enfriamiento se filtra y se preci-
pita fraccionadamente con HCl ln. En el intervalo de pH
5 - 3,5 precipitan 1,1 g del producto. Por recogida en al-
cohol y separación por filtración de las porciones no di-
20 sueltas se pudieron obtener 0,85 g del producto puro.

R_f: 0,50 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial =
5:2:1,5:1,5)

Punto de fusión: > 220° (con descomposición)

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)
1720 cm⁻¹ (-COOC₂H₅)

25

12018

1 RMN (d_6 -DMSO): $\delta = 9,6$ ppm (1H, Doblete, -CONH-), $\delta =$
6,76 ppm (1H, Singulete, protón de anillo tiazólico);
5 $\delta = 4,1$ ppm (2H, Cuartete, -COO-CH₂-); $\delta = 3,9$ ppm (3H,
Singulete, = NOCH₃); $\delta = 3,5$ ppm (2H, Singulete,
-CH₂-COO-); $\delta = 1,2$ ppm (3H, Triplete, -COO-CH₂-CH₃).

Ejemplo 44:

Acido 7- β -[α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido 7-3-(4-hidroxi-5-carboximetilen-6-metil-pirimi-
din-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico

10 1,82 g (4 milimoles) de ácido 7- β -[α -sin-meto-
ximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-cefalosporáni-
co se disuelven en 20 ml de agua con adición de la canti-
dad calculada de NaHCO₃. A esto se añade una solución de
15 1,1 g (6 milimoles) de ácido [2-mercapto-4-hidroxi-6-me-
til-pirimidil-(5)]-acético y 0,5 g de NaOH en 10 ml de
agua. Se agita durante 20 horas a 50 - 60°C, manteniénd-
se el pH a 7 - 7,5. Después del enfriamiento se filtró y
se precipitó fraccionalmente por acidificación con HCl
20 1n. Entre pH 4,3 y 2,8 precipitaron 0,7 g del producto pu-
ro.

Punto de fusión: 230° (con descomposición)

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (β -lactama)

25 RMN (d_6 -DMSO): $\delta = 2,2$ ppm (3H, Singulete, -CH₃); $\delta = 3,4$
(2H, Singulete, -CH₂-COO-); $\delta = 3,86$ ppm (3H, Singulete,
= NOCH₃); $\delta = 6,76$ ppm (1 H, Singulete, protón de anillo

1 tiazólico).

Ejemplo 45:

5 Acido 7- β -[α -metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-aceta-
mido 7-3-(4-carboximetil-1,3-tiazol-4-il-tiometil)-3-ce-
fem-4-carboxílico

2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[α -metoximi-
no- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-7-cefalosporánico
se disuelven conjuntamente con la cantidad equivalente de
bicarbonato sódico en 50 ml de agua.

10 Con adición de 2 equivalentes de bicarbonato só-
dico se disuelven en agua 0,9 g (5 milimoles) de ácido 2-
-mercapto-1,3-tiazol-4-il-acético, y se añaden a la solu-
ción de la cefalosporina. Después de 7 horas de agitación
a pH 7 - 7,2 y 50°C, se deja enfriar y a continuación se
15 acidifica a pH 2,5 con ácido clorhídrico 2n. El precipita-
do se separa por filtración, se lava con acetato de etilo
y agua, y se seca. Se obtienen 1,39 g del compuesto del
título.

20 R_f : 0,34 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial =
5:2:1,5:1,5)

IR (KBr): 1762 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO): δ = 3,7 ppm (2H, Singulete, $-\text{CH}_2-\text{COO}-$);

δ = 3,83 ppm (3H, Singulete, = NOCH_3); δ = 5,1 ppm (1H,
Doblete, 6-CH-); δ = 5,73 ppm (1H, Cuarteta, 7-CH-);

25 δ = 6,7 ppm (1H, Singulete; protón de anillo aminotiazóli-

1 co); $\delta = 7,17$ ppm (2H, $-\text{NH}_2$); $\delta = 7,4$ ppm (1H, Singulete, protón de anillo de mercaptotiazol); $\delta = 9,55$ ppm (1H, Doblete, $-\text{NH}-\text{CO}-$).

Ejemplo 46:

5 Acido 7- β -[α -metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-[2-(β -metoxicarbonil-propionil-amido)-tiadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

10 1,5 g (3,3 milimoles) de ácido 7- β -[α' -sin-metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-cefalosporánico se disuelven en 50 ml de agua con la cantidad equimolar de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 889 mg (3,6 milimoles) de 2-(β -metoxicarbonil-propionil-amido)-5-mercapto-tiadiazol y 303 mg (3,6 milimoles) de bicarbonato sódico en 30 ml de agua, y se ajusta, si es necesario, a pH 6,8 a 7,2 con solución de bicarbonato sódico 1n. La solución de reacción se calienta durante 5 horas a 65°C. Después del enfriamiento la solución se recubre con acetato de etilo, y se acidifica a pH 4 con ácido clorhídrico 2n. El precipitado se separa por filtración, se lava con un poco de acetato de etilo y después de ello con agua, y se seca en vacío a 37°C sobre hidróxido potásico. Se obtienen 1,1 g de ácido 7- β -[α' -metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido 7-3-[2-(β -metoxicarbonil-propionil-amido)-tiadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico. La sustancia se descompone a unos 100°C.

1 R_f 0,34 y 0,15 (acetato de etilo:metanol:ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

En el caso de la sustancia se trata de una mezcla de los isómeros sin y anti en la proporción 2: 1.

5 IR (KBr): 1762 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 -DMSO): δ = 2,68 ppm (-CO-CH₂-COO-); δ = 3,44 ppm (2-CH₂-); δ = 3,62 ppm (-CO-OCH₃, Singulete); δ = 3,81 y 3,95 ppm (Singulete, =N-OCH₃); δ = 4,32 ppm (Espectro AB, 2H, C3-CH₂-S-); δ = 5,12 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-); δ = 5,74 ppm Cuartete, 1H, 7-CH-); δ = 6,73 ppm (Singulete sin-CH-tiazol); δ = 7,17 ppm (2H, -NH₂); δ = 7,44 ppm (Singulete, anti-CH-tiazol); δ = 9,56 ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-).

10 Ejemplo 47:

15 Acido 7- β -[α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)]-acetamido 7-3-[2-(β -carboxil-propionilamido)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil 7-3-cefem-4-carboxílico

20 1,5 g (3,3 milimoles) de ácido 7- β -[α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)]-acetamido 7-cefalosporánico se disuelven en 50 ml de agua con la cantidad equimolar de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 839 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(β -carboxil-propionilamido)-1,3,4-tiadiazol y 303 mg (3,6 milimoles) de bicarbonato sódico en 30 ml de agua, y la solución se ajusta, en caso necesario, a pH 6,8 a 7,2 con solución de bicarbo-

25

1 nato sódico 1n. La solución de reacción se calienta duran-
te 4 horas a 60°C con agitación y manteniendo constante
el valor del pH. Después del enfriamiento se ajusta a pH
5 con ácido clorhídrico 2 n, se extrae con acetato de
5 etilo, y la fase acuosa se acidifica a pH 2 con ácido clor-
hídrico 2n. El precipitado se separa por filtración, se
lava con agua, y se purifica por nueva disolución en solu-
ción de bicarbonato sódico 1n y nueva precipitación con
ácido clorhídrico 2n. El producto de reacción se seca en
10 vacío a 37°C sobre hidróxido potásico. Se obtienen 550 mg
de ácido 7- β -[α -sin-metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido]-3-[2-(β -carboxil-propionilamido)-1,3,4-tia-
diazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-carboxílico.

15 R_f : 0,37 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1), 0,35
(acetato de etilo: isopropanol:agua = 20 : 15 : 10).

(La sustancia no está aún fundida a 290°C)

IR(KBr): 1761 cm^{-1} (banda de β -lactama)

18 RMN (d_6 -DMSO): δ = 3,82 ppm (Singulete, 4H, -N-CO-CH₂-CH₂-CO-);
20 δ = 5,08 ppm (Doblete, 1H, C-6-H); δ = 5,71 ppm (cuarte-
te, 1H, C-); δ = 6,75 ppm (Singulete, 1H, =CH-tiazol);
 δ = 9,56 ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-C-7)

Ejemplo 48:

Acido 7- β -[α -sin-metoximino- α' -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido]-3-[2-(β -carbomatoxiopropionilamido)-1H-1,3,
25 4-triazol-5-il-tiometil]-3-cefem-4-carboxílico

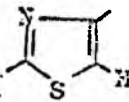
1 500 mg (1 milimol) de ácido 7- β -[α -sin-metoxi-
 mino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-cefalosporánico
 se disuelven en agua (20 ml) con la cantidad equivalente
 de bicarbonato sódico. Después de la adición de 296 mg
 5 (1,3 milimoles) de 2-(β -carbometoxipropionilamido)-5-mer-
 capto-1H-1,3,4-triazol y de la cantidad equivalente de bi-
 carbonato sódico, la solución de reacción se calienta du-
 rante 7 horas a 60°C a un valor de pH próximo al punto
 neutro. Se deja enfriar, se extrae dos veces con 20 ml de
 10 acetato de etilo, y la solución acuosa se acidifica a pH
 2 con ácido clorhídrico 2 n. El precipitado se separa por
 filtración, se lava con agua y se seca en vacío a 37°C so-
 bre hidróxido potásico. Se obtienen 150 mg del compuesto
 del título.

15 R_f : 0,39 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

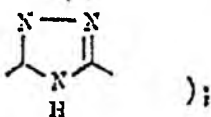
RMN (d_6 -DMSO; 60 MHz): δ = 2,59 ppm (Singulete, 4H,
 -CO-CH₂-CO); δ = 3,56 ppm (Singulete, 3H, -C-OCH₃);

20 δ = 3,88 ppm (Singulete, 3H, =N-OCH₃); δ = 5,13 ppm (Do-
 blete, 1H, 6-CH-); δ = 5,72 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-);

δ = 6,77 ppm (Singulete, 1H, ); δ = 9,57 ppm

(Doblete, 1H, -CO-NH-); δ = 11,47 ppm (Singulete, 1H,

25



1

Ejemplo 49:

Acido 7- β -[α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido 7-3-(dimetil-tiofosfotometil)-3-cefem-4-carbo-
xílico

5

1,5 g (3,3 milimoles) de ácido 7- β -[α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-7-cefalosporánico se disuelven en 50 ml de agua con la cantidad equimolar de bicarbonato sódico. Se añaden 598 mg (3,6 milimoles) de dimetilditiofosfinato sódico monohidratado en 30 ml de agua, y la solución de reacción se ajusta a un valor de pH de 6,8 a 7,2 con solución de bicarbonato sódico 1n. La solución se calienta durante 4 horas a 60°C manteniendo constante el valor del pH. Después del enfriamiento se ajusta a un valor de pH de 2 con ácido clorhídrico 2n, el precipitado se separa por filtración y se lava con agua hasta quedar libre de cloruros. Después del secado en vacío a 37°C sobre hidróxido potásico, se obtienen 520 mg del compuesto del título.

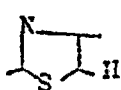
10

15

R_f: 0,59 (acetona:ácido acético glacial = 10 : 1)

20

IR (KBr): 1769 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (δ ₆-DMSO, 60 MHz): = 1,97 y 2,18 ppm (Doblete, 6H, -P(CH₃)₂); = 3,64 ppm (2-CH₂-); = 3,84 ppm (Singlete, 3H, =N-OCH₃); = 4,03 ppm (-C3-CH₂-S-); = 5,20 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-); = 5,81 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-); = 6,79 ppm (Singlete, 1H ); = 7,25 ppm

25

1 (2H, -NH₂); δ = 9,58 ppm (Doblete, 1 H, -NH-CO-).

Ejemplo 50:

Acido 7- β - α -sin-metoximino- α -(2-amino-tiazol-4-il)-
-acetamido 7-3-(1-carboximetil-tetrazol-5-il-tiometil)-
5 -3-cefem-4-carboxílico

Según el ejemplo 45, con empleo de 0,8 g (5 milimoles) de 1-carboximetil-5-mercaptop-tetrazol. La solución de reacción se calienta durante 5 horas a 60°C. Se aíslan 0,95 g del compuesto del título.

10 R_f: 0,47 (n-butanol:agua:etanol:ácido acético glacial = 5:2:1,5:1,5)

IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆-DMSO): δ = 3,86 ppm (3H, Singulete, =NOCH₃);

15 δ = 5,33 ppm (2H, Singulete, -CH₂-COO-); δ = 6,75 ppm (1H, Singulete, protón de anillo de tiazol); δ = 7,22 ppm (2H, -NH₂); 9,55 (1H, Doblete, -NH-CO-)

Ejemplo 51:

Acido 7- β - α -sin-propoximino- α -(2-aminotiazol-4-il)-
-acetamido 7-cefalosporánico

20 Etapa 1

37,7 g (0,08 moles) de ácido α -sin-propoximino-
- α -(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético en 120 cm³ de cloroformo se añaden gota a gota y con agitación a una solución, enfriada a + 5°C, de 9,7 g (0,047 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en 70 cm³ de cloroformo. Después de dos

25

1 horas de agitación a la temperatura ambiente, se separa la
d ciclohexilurea precipitada. Al filtrado, enfriado a -10°C ,
se le añade gota a gota y con agitación una solución de
5 10,9 g (0,04 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 13,8
 cm^3 (0,1 moles) de trietilamina en 160 cm^3 de cloruro de
metileno. Después de tres horas de agitación a la tempera-
tura ambiente, se acidifica cuidadosamente con 100 cm^3 de
ácido clorhídrico 1n, se filtra con succión el ácido 7-
-aminocefalosporánico no reaccionado, el filtrado se lava
10 con agua hasta neutralidad, se seca y se concentra. El re-
siduo se disuelve en 100 cm^3 de dioxano, la solución se
filtra con un poco de carbón, y se mezcla con 100 cm^3 de
éter y 12,3 ml de dietilamina. Al enfriar con hielo preci-
pitan en forma cristalina 14 g de la sal dietilamínica de
15 ácido α -sin-propoximino- α -(2-tritilaminotiazol-4-il)-
-acético. La sal dietilamínica se separa por filtración,
el filtrado se concentra, y el residuo se tritura con éter.
Después de filtración con succión y secado se obtienen 28
g de sal dietilamínica bruta del producto de copulación.
20 La sal se descompone en cloruro de metileno por adición
de la cantidad equivalente de ácido clorhídrico 1n, la so-
lución en cloruro de metileno se separa, se lava ésta con
agua hasta neutralidad, se seca, se filtra con carbón y
se concentra. El residuo triturado con éter y secado pro-
25 porciona 19,8 g de ácido 7- β -[α -sin-propoximino- α -(2-

HOE 77/F 078

1

-tritolaminotiazol-4-il)-acetamido γ -cefalosporánico.

Etapas 2

5

4,4 g (0,006 moles) de ácido 7- β -[α -sin-propoximino- α -(2-tritolaminotiazol-4-il)-acetamido γ -cefalosporánico se disuelven en 20 cm³ de ácido fórmico acuoso al 80 por ciento, y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de adición de 20 cm³ de agua se separa por filtración del trifenilcarbinol, el filtrado se concentra, el residuo se tritura con éter y se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo, Se obtienen 2,5 g del compuesto del título, que se descompone por encima de 120°C.

10

RMN (ppm, (d₆-DMSO):

15

1,23 (3H, t, C-CH₃); 2,05 (3H, s, COCH₃); 3,55 (2H, s, 2-CH₂); 4,10 (2H, q, O-CH₂-); 4,83 (2H, q, 3-C-CH₂-O); 5,15 (1H, d, 6-H); 5,78 (1H, q, 7-H); 6,72 (1H, s, H aromático); 7,18 (2H, s, -NH₂) 9,53 (1H, d, -CONH-).

Ejemplo 52:

Acido 7- β -[α -aminotiazol-4-il)- α -sin-propoximino-acetamido γ -cefalosporánico

20

Etapas 1

37,7 g (0,08 moles) de ácido α -sin-propoximino-2-(2-tritolaminotiazol-4-il)-acético se copularon con 10,9 g (0,04 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico de modo análogo al del ejemplo 45, etapa 1. Se obtienen 19,8 g de ácido 7- β -[α -sin-propoximino- α -(2-tritolaminotiazol-

25

12018

1

-4-il)-acetamido γ -cefalosporánico.

Etapa 2

5

4,4 g (0,006 moles) de ácido 7- β - α' -sin-propoximino- α' -(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido γ -cefalosporánico se destritilaron de modo análogo al del ejemplo 45, etapa 2. Se obtuvieron 2,3 g del compuesto del título, que se descompone por encima de 120°C.

10

RMN (ppm, (d_6 -DMSO); 0,9 (3H, t, -CH₂-CH₃); 1,63 (2H, m, -CH₂-CH₃); 2,05 (3H, s, CO-CH₃); 3,55 (2H, s, 2-CH₂); 4,0 (2H, t, O-CH₂-CH₂-); 4,83 (2H, q, 3-C-CH₂-O-); 5,13 (1H, d, 6-H); 5,77 (1H, q, 7-H); 6,70 (1H, H aromático); 7,17 (2H, s, -NH₂); 9,50 (1H, d, CONH-).

Ejemplo 53:

15

Acido 7- β - α' -(2-aminotiazol-4-il)- α' -sin-butoximino-acetamido γ -cefalosporánico

Etapa 1

20

31,6 g (0,065 moles) de ácido α' -sin-n-2-butoximino- α' -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acético se copularon con ácido 7-aminocefalosporánico de modo análogo al del ejemplo 45, etapa 1. La sal dietilamínica bruta del producto de copulación se disolvió en 500 cm³ de agua, se filtró con carbón, se acidificó con ácido clorhídrico 1n, y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó, se concentró, y el residuo se trató con éter. Se obtienen 10,5 g de ácido 7- β - α' -sin-n-butoximino- α' -(2-tritilaminotiazol-

25

1 -4-il)-acetamido]-cefalosporánico.

Etapas 2

5 3,7 g (0,005 moles) de ácido 7- β -[α -sin-n-butoximino- α -(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido]-cefalosporánico se destritilaron de modo análogo al del ejemplo 45, etapa 2, para dar 1 g del compuesto cristalino del título, punto de descomposición $> 250^{\circ}\text{C}$.

10 RMN (ppm, (d_6 -DMSO); 0,7 - 1,8 (7H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,07 (3H, s, $\text{CO}-\text{CH}_3$); 3,58 (2H, s, $2-\text{CH}_2$); 4,08 (2H, t, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 4,88 (2H, q, $3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$); 5,2 (1H, d, 6-H); 5,83 (1H, q, 7-H); 6,75 (1H, s, H aromático); 7,23 (2H, s, $-\text{NH}_2$); 9,60 (1H, d, $\text{CONH}-$).

Ejemplo 54:

15 a) Acido 7- β -(2-(2-cloroacetilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido)-cefalosporánico

20 9,6 g de sal sódica de ácido 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-metoximino-acetamido]-cefalosporánico se suspenden en 400 ml de CH_2Cl_2 absoluto, se calientan a reflujo durante 15 minutos, y a continuación se separan por destilación a presión normal 200 ml de CH_2Cl_2 .

25 El residuo se mezcla con 5 ml de N,O-bis-trimetilsililacetamida, se agita durante 1 1/2 horas a la temperatura ambiente, a continuación se enfría a 10° , y se le añade gota a gota una solución de 2,5 g de cloruro de cloroacetilo en 15 ml de CH_2Cl_2 . Al continuar agitando se

1 forma una solución completamente transparente, a partir
de la que, al dejarla en reposo durante la noche, se se-
para una sustancia sólida. La mezcla de reacción se con-
centra, se mezcla con 200 ml de agua y 200 ml de diiso-
propiléter, y se ajusta a pH 1 con HCl 2 n. De este modo
5 precipita el ácido cefémico como sustancia sólida incolo-
ra.

El residuo se seca en alto vacío a 50°.

Punto de fusión 210° con descomposición.

10 IR: carbonilo de lactama: 1772 cm⁻¹

b) Acido 7 β -[2-(2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-mercap-
toacetamido)-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]7-
-cefalosporánico

15 Una solución de 645 mg de NaHCO₃ en 8 ml de agua
y 2 ml de acetona se mezcla con 400 mg de 2-mercapto-5-
-metil-1,3,4-tiadiazol y 1,6 g de ácido 7-(2-(2-cloroace-
tilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido)-cefalos-
poránico, formándose una solución transparente. Al cabo
de algún tiempo comienza a separarse una sustancia sólida.
20 Después de 3 horas a la temperatura ambiente se acidifi-
ca a pH 1 con HCl 2 n, y se aísla la sustancia sólida pre-
cipitada. La sustancia sólida se lava con agua y finalmen-
te con éter, y los cristales incoloros se secan durante 2
horas en alto vacío. Se aísla el compuesto del título de
25 punto de fusión 196 - 201° con descomposición.

1 IR: CO de lactama: 1774 cm^{-1}

Ejemplo 55:

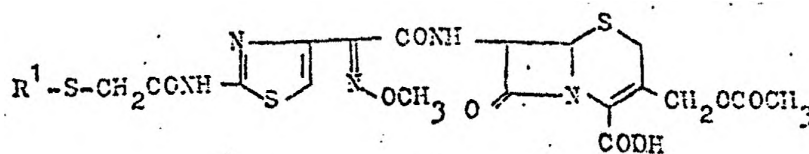
5 El ejemplo 54 b se repite con la diferencia de que, en lugar del tiadiazol, se emplea 3-hidroxi-6-mercaptopiridazina.

Después del tratamiento descrito en el ejemplo 54 b, se obtiene el ácido 7β -[2-(2-(3-hidroxi-piridazin-6-il-tioacetamido)-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-cefalosporánico como sustancia sólida de color crema, de p.f. 228 - 234°.

10 IR: CO de lactama: 1780 cm^{-1}

Del modo descrito en el ejemplo 54 b se preparan y aíslan los siguientes compuestos.

15



20

25

1	Ejemplo Nº	R ¹	p.f.	IR- CO de LAC- TAMA cm ⁻¹
	56		188-194° con descomposición	1775
	57		169-173° con descomposición	1770
	58		190-194° con descomposición	1773
	59		158-161° con descomposición	1778
	60		110-116° con descomposición	1775
	61		153-157° con descomposición	1775
	62		159-163° con descomposición	1768
	63		> 250° con descomposición	1768

1 Ejemplo 64:

4,55 g de ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-cefalosporánico se introducen en 35 ml de anhídrido de ácido acético, y se agitan durante 3 horas a 40 - 45°. A continuación la mezcla de reacción se vierte sobre hielo, el compuesto acilado precipitado se aísla, se lava con agua, a continuación con etanol y por último con éter.

5
7
10 Se aísla el ácido 7 β -[2-(2-acetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico como sustancia sólida incolora de punto de fusión 205° (con descomposición).

IR: CO de lactama: 1775 cm⁻¹

15 Ejemplo 65:

9,12 g de ácido fenoxiacético se disuelven en 75 ml de CH₂Cl₂, la solución se mezcla con 6,18 g de díciclohexilcarbodiimida, se agita durante 1 hora, y se filtra con succión la urea formada.

20 La solución del anhídrido de ácido fenoxiacético se mezcla con 4,55 g de ácido 7 β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico, se agita durante 4 horas a 40°, y a continuación se enfría. El producto precipitado se extrae por agitación con 50 ml de metanol, para eliminar trazas de material no reaccionado.

25 El residuo se lava con éter y se seca. Se obtie-

1 ne el ácido 7 β -[2-(2-fenoxiacetamidotiazol-4-il)-2-sin-
metoximino-acetamido]-cefalosporánico como cristales in-
coloros de puntos de fusión 170 - 171° (con descomposi-
ción).

5 IR: CO de lactama a 1780 cm⁻¹.

Ejemplo 66:

A una solución de 504 mg de NaHCO₃ en 25 ml de
agua y 5 ml de acetona se añaden a la temperatura ambien-
te 464 mg de N-metil-2-mercapto-tetrazol así como 1,18
10 g de ácido 7 β -[2-(2-fenoxiacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-
metoximino-acetamido]-cefalosporánico, y la solución se
calienta durante 5 horas a 70°, a continuación se filtra,
y el filtrado, después del enfriamiento, se acidifica a
pH 1 con HCl 2 n. De este modo precipita el ácido 7 β -[2-
15 -(2-fenoxiacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetami-
do]-3-(1-metiltetrazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxí-
lico, como sustancia sólida de color crema, de punto de
fusión 175 - 180° (con descomposición).

IR: CO de lactama: 1770 cm⁻¹

20 Ejemplo 67:

Análogamente al modo de procedimiento indicado
en el ejemplo anterior, con empleo de 3-hidroxi-6-mercap-
topiridazina, se obtiene el ácido 7 β -[2-(2-fenoxiaceta-
mido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(3-hidro-
25 xi-piridazin-6-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, como

1 sustancia sólida de color crema, de punto de fusión 160 - 165°.

IR: CO de lactama: 1770 cm^{-1}

Ejemplo 68:

5 Análogamente al modo de procedimiento indicado en el ejemplo 66, con empleo de 4-metil-2-mercapto-1,3-tiazol en lugar de N-metil-2-mercaptotetrazol, se obtiene el ácido 7β -[2-(2-fenoxiacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-

10 -metoximino-acetamido]-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, como sustancia sólida de color beige, de punto de fusión 180 - 185° (con descomposición).

Ejemplo 69:

15 Análogamente al modo de procedimiento indicado en el ejemplo 66, con empleo de 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol se obtiene el ácido 7β -[2-(2-fenoxiacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico, como sustancia sólida de color crema, de punto de fusión 163 - 165°.

20 IR: CO de lactama: 1771 cm^{-1}

Ejemplo 70:

Ester benzhidrílico de ácido 7β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-cefalosporánico

25 Una solución recién preparada de 2,00 g de difenildiazometano (preparado a partir de benzofenonhidrazona

1 por oxidación con HgO en presencia de Na₂SO₄ y KOH meta-
nólica saturada) en 10 ml de acetato de etilo se añade,
con agitación y a 10°, a una solución de 2,27 g de ácido
7 β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-
5 -cefalosporánico en una mezcla de 50 ml de metanol y 15 ml
de tetrahidrofurano. La solución de reacción se decoloró
lentamente. Después de la decoloración, la mezcla de reac-
ción se concentra a sequedad, el residuo se agita con bi-
carbonato acuoso, se filtra, se recoge en acetato de etilo,
10 se seca, se concentra ampliamente y se agita con éter.
Se aísla el compuesto del título, como sustan-
cia sólida incolora de punto de fusión 135 - 142° (con
descomposición).

Ejemplo 71:

15 Ester pivaloiloximetílico de ácido 7 β-[2-(2-aminotiazol-
-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico

4,8 g de sal sódica de ácido 7 β-[2-(2-amino-
tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico
se recubren con 100 ml de cloruro de metileno absoluto,
20 para la eliminación de trazas de agua adheridas, y el clo-
ruro de metileno se elimina ampliamente por destilación a
presión normal. El residuo se disuelve con 40 ml de dime-
tilformamida, se mezcla con 2,3 g de éster clorometílico
de ácido pivalico, y se calienta a 45°. Después de 4 ho-
25 ras se eliminó ampliamente el disolvente, el residuo se

1 introdujo en agua, y la sustancia sólida precipitada se
disolvió con acetato de etilo, se secó sobre sulfato só-
dico, se mezcló con carbón activo, y se filtró. Después
5 de la evaporación del acetato de etilo, el residuo se tri-
turó con hexano. Se aísla una sustancia sólida de color
crema, de punto de fusión 105 - 108° (con descomposición).

Ejemplo 72:

Ester carboximético de ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-
-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-cefalosporánico

10 A 0,9 g de ácido bromoacético en 10 ml de dime-
tilformamida absoluta se añaden a 0° 0,67 g de trietil-
amina y 0,71 g de trimetilclorosilano. La mezcla de reac-
ción se continuó agitando durante 1 hora, y a continua-
15 ción se mezcló con 2,4 g de sal sódica de ácido 7 β -[2-
-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximinoacetamido 7-cefalospo-
ránico recién secada. Al cabo de 6 horas a 50° la mezcla
de reacción se filtró, se eliminó el bromuro sódico pre-
cipitado, y el filtrado se concentró a sequedad.

20 El residuo se mezcló con agua, se disolvió con
bicarbonato, se filtró con adición de carbón activo, y el
filtrado se acidificó cuidadosamente a pH 1,5 con HCl 2 n.
Se obtiene el compuesto del título, como cristales incolo-
ros de punto de fusión 163 - 166° (con descomposición).

Ejemplo 73:

Ester etoxicarbonimético de ácido 7 β -[2-(2-aminotia-

1 zol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-cefalosporánico

A una solución de 2,4 g de sal sódica de ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico en 40 ml de dimetilformamida se añaden 5 1,67 g de éster etílico de ácido bromoacético, y se agita durante 4 horas a 55°. A continuación se eliminan en vacío los componentes volátiles, y el aceite remanente se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava dos veces con solución diluida de NaHCO₃ y a continuación tres 10 veces con agua, se seca con Na₂SO₄, se mezcla con carbón activo, se filtra y se concentra. El aceite remanente se recubre con éter, separándose el compuesto del título como sustancia sólida de color crema. Punto de fusión 98 - 102° (con descomposición).

15 Ejemplo 74:

Ester (bis-etoxicarbonil)-metílico de ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-7-cefalosporánico

Si en el ejemplo 73 antes indicado se emplea, 20 en lugar de éster metílico de ácido bromoacético, éster dietílico de ácido bromomalónico, con un tratamiento completamente análogo se obtiene el compuesto del título, como sustancia sólida de color crema, de punto de fusión 90 - 95° (con descomposición).

25 Ejemplo 75:

1 Ester (3-sulfamóil-4-clorobenzóil)-metílico de ácido 7 β -
-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-cefa-
losporánico

5 A una solución de 2,4 g de la sal sódica de áci-
do 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-
-cefalosporánico en 45 ml de dimetilformamida se le añá-
dieron 1,45 g de 3-sulfamóil-4-cloro-*w*-bromoacetofenona,
y la mezcla de reacción se agitó durante 4½ horas a 50°. A continuación se eliminó el disolvente, el residuo se
10 agitó durante 1/2 hora con solución diluida de NaHCO₃, y se aisló el polvo de color crema remanente.

La sustancia sólida se lavó con agua, con éter y seguidamente con isopropanol caliente. Se obtiene el compuesto del título, como sustancia sólida de color crema, de punto de fusión 147 - 151° (con descomposición).

15 Ejemplo 76:

Ester ter-butílico de ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico

20 a) 21,5 g de ácido 2-sin-metoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético (al 82%) se secan mediante destilación azeotrópica con tolueno a 40 - 50°C. El residuo seco se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno, y gota a gota y a 0 - 5°C, se mezcla con una solución de 4,12 g de diciclohexilcarbodiimida en 50 ml de cloruro de metileno.
25 Se agita durante 40 minutos a 5°C y después durante 20 mi-

1 nutos a la temperatura ambiente, y se separa la dicitclo-
hexilurea precipitada. Al filtrado transparente se le aña-
de gota a gota una solución de 6,54 g de éster ter-butíli-
co de ácido 7-aminocefalosporánico en 20 ml de cloruro de
5 metileno. Se continúa agitando durante la noche a la tem-
peratura ambiente, se concentra en vacío, el residuo se
recoge con un poco de cloroformo, se lava con solución de
NaHCO₃ y con agua, y después del secado se concentra de
nuevo. El residuo se disuelve en acetona, la solución se
10 filtra con carbón, y después de una amplia concentración,
el producto se precipita con diisopropiléter. Se obtiene
éster ter-butílico de ácido 7-β-[2-sin-metoximino-2-
-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido]-cefalosporánico,
de punto de fusión 145 - 148°C.
IR (KBr): 1780 cm⁻¹ (banda de β-lactama)
15 RMN (ppm, CDCl₃)
15 1,55 (9H, s, C(CH₃)₃); 4,06 (3H, s, =NOCH₃), 6,73 ppm
(1H, s, protón de anillo de tiazol).
b) 7,25 g de éster ter-butílico de ácido 7-β-[2-sin-me-
20 toximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido]-cefalos-
poránico en 145 ml de ácido fórmico al 80 por ciento se
agitan durante 2 horas a 30°C. Después se añaden 85 ml.
de H₂O, se filtra con succión el trifenilcarbinol, el lí-
quido filtrado se ajusta a pH 6 y se extrae con cloroformo.
25 Después del secado se concentra, se tritura con di-

1 sopropiléter, y se filtra con succión. Se obtiene el com-
puesto del título, de punto de fusión 154 - 156°C, como
sustancia sólida casi incolora.

IR (KBr): 1775 cm^{-1} (banda de β -lactama)

5 RMN (ppm, CDCl_3)

1,56 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 4,06 (3H, s, = NOCH_3); 6,86 ppm
(1H, s, protón de anillo de tiazol).

Ejemplo 77:

10 Ester isopropílico de ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-
-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico

15 Una solución de 2,4 g de sal sódica de ácido
7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-
-cefalosporánico en 45 ml de dimetilformamida se mezcla a
50° con 1,23 g de bromuro de isopropilo, se agita durante
5 horas a 50° bajo nitrógeno, y a continuación los compo-
nentes volátiles se eliminan en vacío. El residuo se mez-
cla con agua, se lleva a pH 7,5 con trietilamina, la sus-
tancia sólida remanente se filtra con succión, se extrae
por agitación con agua y a continuación con diisopropil
20 éter, y se seca. Se obtiene el compuesto del título como
sustancia sólida de color beige, de punto de fusión 142 -
146° (con descomposición).

Ejemplo 78:

25 Ester (2-oxo-3-sin-metoximino-3-carboxietil)-propílico de
ácido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoaceta-

1 mido 7-cefalosporánico

Una solución de 2,4 g de sal sódica de ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-
5 -cefalosporánico en 45 ml de dimetilformamida se mezcla a 10° con una solución de 1,40 g de 3-sin-metoximino-3-carboxietil-1-bromoacetona en 7 ml de dimetilformamida, se agita durante 3 horas a 15°, a continuación se eliminan en vacío los componentes volátiles, y el residuo oleoso se recoge con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso, se seca sobre Na₂SO₄, se concentra ampliamente, y el producto oleoso se hace fluir en diisopropiléter.
10

Se forma el compuesto del título, como sustancia sólida de color crema, de punto de fusión 112 - 116° (con descomposición).
15

Ejemplo 79:

Ester metílico de ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico

A una suspensión de 1,14 g de ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-cefalosporánico en 5 ml de metanol se le añaden 210 mg de acetato sódico, formándose una solución transparente. A esta solución se le añaden 300 mg de cloruro de ácido metanosulfónico, separándose cristales al agitar de modo posterior.
20

Al cabo de 2 horas se filtró la mezcla de reac-
25

1 ción, se concentró a sequedad, y el aceite remanente se
mezcló con agua. El sólido que se separó se volvió cris-
talino al cabo de poco tiempo. Se aísla el compuesto del
título, como cristales incoloros de punto de fusión 160 -
5 163°.

Ejemplo 80:

Ester benzilrílico de ácido 7 β -[2-(2-metilsulfonilami-
do-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporá-
nico

10 a) Una solución de 22,9 g de éster etílico de ácido 2-(2-
-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacético en 400 ml de
cloruro de metileno se mezcla con 11 g de trietilamina y
con una solución de 12,6 g de cloruro de ácido metanosul-
fónico en 50 ml de cloruro de metileno, y se calienta a
15 ebullición durante 1 hora. A continuación se lava con
agua, se concentra la fase orgánica, el residuo se tritu-
ra con éter, y el producto sólido obtenido se recristali-
za en metanol. Se obtiene el éster etílico de ácido 2-(2-
-metilsulfonilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético
20 de punto de fusión 200 - 202°.

b) 10,35 g de éster etílico de ácido 2-(2-metilsulfonilam-
do-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético se calientan so-
bre baño de vapor durante 30 minutos en 100 ml de lejía
de sosa 1 n. La solución transparente obtenida se enfría
25 y se acidifica a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado.

1 El ácido 2-(2-metilsulfonilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético precipitado se aísla y se seca. Punto de fusión 177° con descomposición.

5 c) A una solución de 5,58 g de ácido 2-(2-metilsulfonilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético en 100 ml de dimetilformamida se añaden 4,53 g de dicitclohexilcarbodiimida, y a continuación 8,76 g de éster benzhidrílico de ácido 7-amino-cefalosporánico. Se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente, a continuación se separa por
10 filtración de la urea precipitada, el filtrado se concentra y se mezcla con 500 ml de agua. En este caso precipita una sustancia sólida, que se lava con agua y a continuación se recoge en cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra, y el residuo se
15 tritura con éter. Se aísla el éster benzhidrílico de ácido 7 β -[2-(2-metil-sulfonilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico, como sustancia sólida amorfa de punto de fusión 160 - 165° (con descomposición).

Ejemplo 81:

20 Acido 7 β -[2-(2-metilsulfonilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico

15 g del éster benzhidrílico preparado según el procedimiento anterior se suspenden en 45 ml de anisol, se mezclan con 30 ml de CF_3COOH y se agitan durante 2 horas.

25 A continuación se eliminan en vacío los compo-

1 nentes volátiles, y el residuo se recoge varias veces con acetato de etilo y se concentra de nuevo.

Al final el aceite remanente se mezcla con éter, cristalizando lentamente el aceite. Se aísla el compuesto
5 del título, como cristales casi incoloros de punto de fusión 155 - 158° (con descomposición).

El ácido libre se puede transformar, en metanol con acetato sódico, en la sal sódica, de punto de fusión 205° (con descomposición).

10 Ejemplo 82

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol)-4-il-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-[2-(pirid-3-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico

Según el ejemplo 5 con empleo de 644 mg (3,6 mil
15 moles) de 5-mercapto-2-(pirid-3-il)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada durante 4 horas a 60°C. Se aíslan 784 mg del compuesto del título.

R_f: 0,33 (Acetona : ácido acético-glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

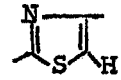
20 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ = 3,81 ppm (s, 3H, =N-OCH₃)

δ = 4,33 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

δ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

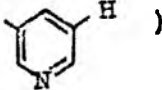
δ = 5,74 ppm (q, 1H, 7-CH-)

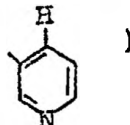
δ = 6,72 ppm (s, 1H, )

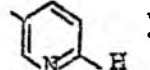
25

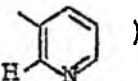
03038

$\delta^H = 7,14$ ppm (s, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^H = 7,59$ ppm (m, 1H, )

$\delta^H = 8,23$ ppm (m, 1H, )

$\delta^H = 8,74$ ppm (m, 1H, )

$\delta^H = 9,04$ ppm (m, 1H, )

$\delta^H = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO} - \overset{\text{H}}{\text{N}} -$)

Ejemplo 83

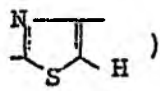
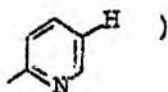
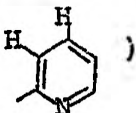
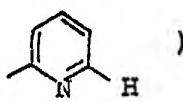
Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoxiamino-acetamido 7-3-[2-(pirid-2-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico

Según el ejemplo 5 con empleo de 644 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(pirid-2-il)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada durante 3 horas a 55°C. El producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 384 mg del compuesto del título.

R_f : 0,44 (acetona:ácido acético glacial = 10:1)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

1	$\delta^p = 3,52$ ppm (AB, 2-CH ₂ -)
	$\delta^p = 3,76$ ppm (s, 3H, = N-OCH ₃)
	$\delta^p = 4,36$ ppm (AB, 3-CH ₂ -S)
5	$\delta^p = 5,12$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
	$\delta^p = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
	$\delta^p = 6,73$ ppm (s, 1H, )
	$\delta^p = 7,16$ ppm (s, 2H, -NH ₂)
10	$\delta^p = 7,63$ ppm (m, 1H, )
	$\delta^p = 8,04$ ppm (m, 2H, )
	$\delta^p = 8,74$ ppm (m, 1H, )
15	$\delta^p = 9,58$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 84

20 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2-amino-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-
-em-4-carboxílico.

25 Según el Ejemplo 5 con empleo de 418 mg (3,6 milimoles) de 2-amino-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. El producto bruto aislado es purificado por trituración con

03038

1 acetato de etilo. Se obtienen 430 mg del compuesto del título.

R_f: 0,41 (Acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1756 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

5 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ = 3,63 ppm (AB, 2-CH₂-)

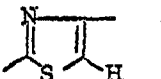
δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 4,00 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

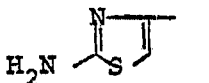
δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

10

δ = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,73 ppm (s, 1H, )

15

δ = 7,17 ppm (s, 2H, )

δ = 9,56 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 85

20

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5 con empleo de 511 mg (3,6 milimoles) de 4,6-diamino-2-mercapto-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 2 horas y el pro-

1 ducto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 1,14 g del compuesto del título.

R_f : 0,43 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

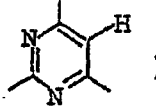
5 IR (KBr) : 1754 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

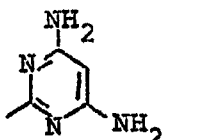
$\delta^1 = 3,56 \text{ ppm}$ (AB, 2-CH₂-)

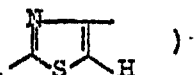
$\delta^1 = 3,79 \text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)

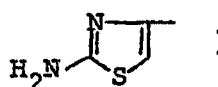
10 $\delta^1 = 4,15 \text{ ppm}$ (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,07 \text{ ppm}$ (m, 2H, 6-CH- + )

$\delta^1 = 5,65 \text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

15 $\delta^1 = 6,06 + 6,67 \text{ ppm}$ (2s, 4H, )

$\delta^1 = 6,79 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,12 \text{ ppm}$ (s, 2H, )

20 $\delta^1 = 9,48 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 86

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-sal sódica dihidratada.

25

03038

1 1 g del compuesto obtenido según el ejemplo 85 es
suspendido en un poco de agua. La mezcla es ajustada rápi-
damente con agitación y enfriamiento con hielo con lejía
de sosa 1 N, a un valor de pH de 7, es filtrada y el fil-
5 trado es liofilizado. Se obtienen 678 mg del compuesto del
título.

Análisis elemental para $C_{18}H_{16}N_9O_5S_3Na \cdot 2 H_2O$

Calculado C 36,3; H 3,7; N 21,2; O 18,6; S 16,1; Na 3,9

10 Encontrado C 34,4; H 3,7; N 20,8; O 16,8; S 11,6; Na 3,6

Ejemplo 87

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[1-(β -carboxietil)-tetrazol-5-il-tiometil 7-
cef-3-em-4-carboxílico.

15 Según el ejemplo 5 utilizando 625 mg (3,6 milimo-
les) de 1-(β -carboxietil)-5-mercapto-tetrazol. La solución
de reacción es calentada durante 3,5 horas a 60°C y el pro-
ducto bruto aislado es purificado por trituración con ace-
tato de etilo. Se obtienen 421 mg del compuesto del título,

20 R_f : 0,43 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

δ = 2,89 ppm (t, 2H, -C-CH₂-COO-)

δ = 3,64 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ = 3,82 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

25

03038

1


$\delta^{\circ} = 4,23$ ppm' (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^{\circ} = 4,38$ ppm (t, N-CH₂-C-COO-)

5

$\delta^{\circ} = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^{\circ} = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^{\circ} = 6,70$ ppm (s, 1H, )

10

$\delta^{\circ} = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^{\circ} = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 88

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[1-etil-2-(pirid-4-il)-1,3,4-triazol-5-il-tio]metil-7-cef-3-en-4-carboxílico

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 742 mg (3,6 milimoles) de 1-etil-5-mercapto-2-(pirid-4-il)-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 2 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 226 mg del compuesto del título.

25

03038

R_f : 0,20 (acetona: ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1767 cm^{-1} (banda de β -lactama)

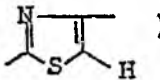
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^0 = 1,22\text{ ppm}$ (t, 3H, N-C-CH₃)

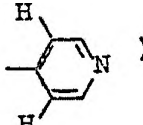
$\delta^0 = 3,81\text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)

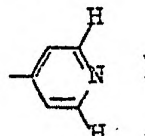
$\delta^0 = 5,09\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^0 = 5,72\text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^0 = 6,71\text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^0 = 7,12\text{ ppm}$ (s, 2H, -NH₂)

$\delta^0 = 7,67\text{ ppm}$ (m, 2H, )

$\delta^0 = 8,75\text{ ppm}$ (m, 2H, )

$\delta^0 = 9,55\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 89

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5,6-diamino-4-hidroxi-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 568 mg (3,6

1 milimoles) de 5,6-diamino-4-hidroxi-2-mercapto-pirimidina.
 La solución de reacción es calentada a 55°C durante 7,5 ho-
 ras y el producto bruto aislado es purificado por trituración
 5 con acetato de etilo. Se obtienen 857 mg del compues-
 to del título.

R_f : 0,06 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

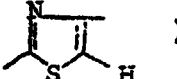
IR (KBr) : 1752 cm^{-1} (banda de β -lactama.)


RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

10 δ = 3,80 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,68 ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 δ = 6,71 ppm (s, 1H, )

δ = 7,15 ppm (s, 2H, )

δ = 9,53 ppm (q, 1H, -CO-NH-)

20

Ejemplo 90

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-aga-
tamido 7-3-(4-amino-6-hidroxi-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-
3-em-4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5, con empleo de 580 mg (3,6 mi-

03038

1 limoles) de 4-amino-6-hidroxi-2-mercapto-pirimidina. La so
 lución de reacción es calentada a 60°C durante 5 horas y
 el producto bruto aislado es purificado por trituración
 con acetato de etilo. Se obtienen 907 mg del compuesto del
 5 título.

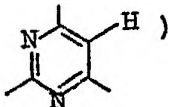
R_f: 0,23 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1759 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

10

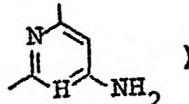
$\delta = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

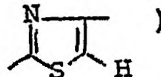
$\delta = 4,97$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

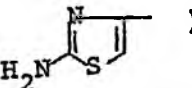
$\delta = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

15

$\delta = 6,38$ ppm (s, 2H, )

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

20

$\delta = 7,15$ ppm (s, 2H, )

$\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1

Ejemplo 91

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(bencimidazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 540 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-bencimidazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 517 mg del compuesto del título.

10

R_f : 0,42 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

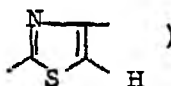
δ = 3,81 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 4,32 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

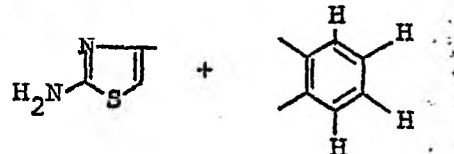
15

δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,68 ppm (s, 1H, )

20

δ = 7,0-7,6 ppm (m, 6H, 

δ = 9,49 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1

Ejemplo 92

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(1-alil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-il-tio-metil)-cef-3-em-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 627 mg (3 milimoles) de 1-alil-5-mercapto-2-trifluorometil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 6 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 321 mg del compuesto del título.

10

R_f : 0,24 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

15

$\delta^p = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

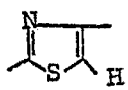
$\delta^p = 4,21$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^p = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^p = 5,21$ ppm (d, 2H, N-CH₂-C=)

$\delta^p = 5,65$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta^p = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^p = 7,12$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^p = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

1 Ejemplo 93

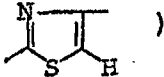
Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1-n-butil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-il-
-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

5 Según el ejemplo 5, con empleo de 810 mg (3,6 milimoles) de 1-n-butil-5-mercaptop-2-trifluorometil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 4,5 horas. Se aislan 433 mg del compuesto del título.

10 R_f : 0,30 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1768 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

- 15 $\delta^f = 0,87$ ppm (t, 3H, N-C-C-C- CH_3)
 $\delta^f = 1,48$ ppm (m, 4H, N-C- CH_2 - CH_2 -C)
 $\delta^f = 3,63$ ppm (AB, 2H, 2- CH_2 -)
 $\delta^f = 3,80$ ppm (s, 3H, = N- OCH_3)
 $\delta^f = 4,01$ ppm (t, 2H, -N- CH_2 -C-C-C)
 $\delta^f = 4,25$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)
20 $\delta^f = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^f = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^f = 6,70$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^f = 7,12$ ppm (s, 2H, - NH_2)
25 $\delta^f = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1

Ejemplo 94

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[1-etil-2-(tien-2-il)-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 750 mg (3,6 milimoles) de 1-etil-5-mercapto-2-(tien-2-il)-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 670 mg del compuesto del título.

R_f: 0,53 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

10

IR (KBr) : 1768 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ = 1,24 ppm (t, 3H, N-C-CH₃)

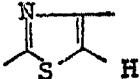
δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 4,19 ppm (m, 4H, 3-CH₂-S- + -N-CH₂-C)

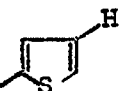
15


δ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

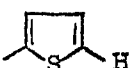
δ = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

20

δ = 7,16 ppm (m, 3H, H₂N- + )

δ = 7,54 ppm (m, 1H, )

δ = 7,79 ppm (m, 1H, )

25

δ = 9,51 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1

Ejemplo 95

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2-aminometil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-
cef-3-am-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 551 mg (3,6 milimoles) de clorhidrato de 2-aminometil-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 2,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 914 mg del compuesto del título.

10

R_F : 0,40 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1753 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

15

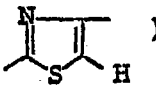
$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 4,22$ ppm (s, 2H, -CH₂-N)

$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta^1 = 6,69$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,11$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1 Ejemplo 96

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-[2-(5-metil-tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

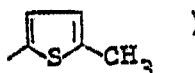
5 Según el ejemplo 5 con empleo de 847 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(5-metil-tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 1 hora y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 1,14 g del compuesto del título.

10 R_f: 0,51. (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ = 2,51 ppm (s,



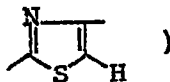
15

δ = 3,80 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 5,06 ppm (d, 1H, 6-CH-)

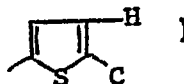
δ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,67 ppm (s, 1H,



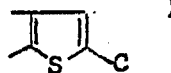
20

δ = 6,81 ppm (d, 1H,



δ = 7,10 ppm (s, 2H, -NH₂)

δ = 7,40 ppm (d, 1H, H



25

δ = 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1

Ejemplo 97

Acido 7-β-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(2-hidroxi-1-fenil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 695 mg (3,6 milimoles) de 2-hidroxi-5-mercapto-1-fenil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada durante 5 horas a 55-65°C y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 857 mg del compuesto del título.

10

$R_f = 0,41$ (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β-lactama)

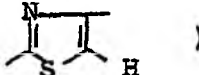
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

15

$\delta = 3,82 \text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)

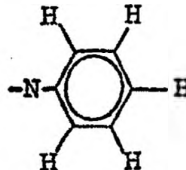
$\delta = 5,01 \text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,67 \text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,67 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

20

$\delta = 7,13 \text{ ppm}$ (s, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,40 \text{ ppm}$ (m, 5H, )

25

$\delta = 9,49 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

03038

1 Ejemplo 98

Acido β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(3-hidroxi-1-metil-1,2,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 472 mg (3,6 milimoles) de 3-hidroxi-5-mercapto-1-metil-1,2,4-triazol. La solución de reacción es calentada durante 5 horas a 55-60°C y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 308 mg del compuesto del

10 título.

R_f: 0,16 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1751 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

15

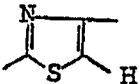
δ = 3,54 ppm (s, 3H, -N-CH₃)

δ = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

δ = 7,12 ppm (s, 2H, -NH₂)

δ = 9,51 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

1 Ejemplo 99

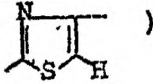
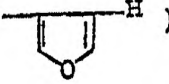
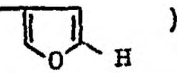
Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-]-2-(3-furil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil 7-ccf-3-cn-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 605 mg (3,6 milimoles) de 2-(3-furil)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 5,5 horas y el producto bruto aislado se purifica por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 449 mg del compuesto del título.

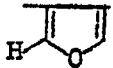
10 $R_f = 0,52$ (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1754 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

- 15 $\delta = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
- $\delta = 4,26$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
- $\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
- $\delta = 5,65$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
- 20 $\delta = 6,69$ ppm (s, 1H, )
- $\delta = 6,88$ ppm (d, 1H, )
- $\delta = 7,10$ ppm (s, ancho, 1H, -NH₂)
- 25 $\delta = 7,85$ ppm (d, 1H, )

1

$\delta^p = 8,45$ ppm (s, 1H, )

$\delta^p = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

5

Ejemplo 100

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[2-(3-furil)-1-metil-1,3,4-triazol-5-il-tiome-
til 7-cef-3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 653 mg (3,6 milimoles) de 2-(3-furil)-5-mercaptopo-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 50°C durante 5,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 500 mg del compuesto del título.

15

R_f : 0,33 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1761 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^f = 3,61$ ppm (s, 3H, -N-CH₃)

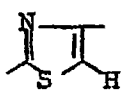
$\delta^f = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

20

$\delta^f = 4,08$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

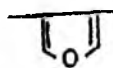
$\delta^f = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^f = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^f = 6,68$ ppm (s, 1H, )

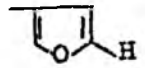
25

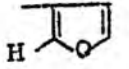
1

$\delta^p = 6,85$ ppm (m, 1H, )

$\delta^p = 7,10$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

5

$\delta^p = 7,81$ ppm (m, 1H, )

$\delta^p = 8,38$ ppm (m, 1H, )

$\delta^p = 9,50$ ppm (d, 1H, -CC-NH-)

10

Ejemplo 101

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2,6-diamino-pirimidin-4-il-tiometil)-cef-3-am-
-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 688 mg de 2,6-dia-
mino-4-mercapto-pirimidina. La solución de reacción es ca-
lentada a 65°C durante 3 horas. Se aislan 861 mg del com-
puesto del título.

R_f: 0,18 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1753 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

20

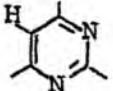
RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

$\delta^p = 3,51$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^p = 3,79$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^p = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25

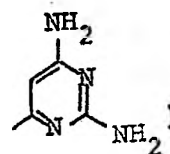
$\delta^p = 5,58$ ppm (s, 1H, )

03038

1

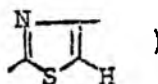
$\delta^1 = 5,65$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,00 + 6,31$ ppm (2s, ancho, 4H,

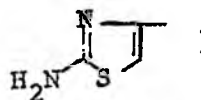


5

$\delta^1 = 6,65$ ppm (s, 1H,



$\delta^1 = 7,12$ ppm (s, ancho, 2H,



10

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 102

Acido 7- β -2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(1H-imidazol-2-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxilico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 360 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-1H-imidazol. La solución de reacción es calentada a 64°C durante 3 horas. Se aislan 492 mg del compuesto del título.

R_f : 0,28 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

20

IR (KBr) : 1762 cm^{-1} (banda de β -lactama)


RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

25

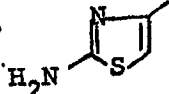

1

 $\delta^1 = 3,55$ ppm (AB, 2-CH₂-) $\delta^1 = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃) $\delta^1 = 5,03$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

5

 $\delta^1 = 5,64$ ppm (q, 1H, 7-CH-) $\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, 

10

 $\delta^1 = 7,10$ ppm (m, 4H,  ,  $\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 103

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[2-(tien-3-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]
-cef-3-em-4-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 659 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(tien-3-il)-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 5 horas. Se aislan 1,37 g del compuesto del título.

25

R_F: 0,45 (acetato de etilo : metanol: ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

03038

1 IR (KBr): 1761 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)


5 $\delta^p = 3,54\text{ ppm}$ (AB, 2- CH_2 -)

$\delta^p = 3,73\text{ ppm}$ (s, = N- OCH_3)

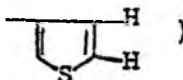
$\delta^p = 4,17\text{ ppm}$ (AB, 3- CH_2 -S-)

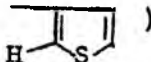
$\delta^p = 5,02\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^p = 5,64\text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

10 $\delta^p = 6,63\text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^p = 7,09\text{ ppm}$ (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^p = 7,52\text{ ppm}$ (m, 2H, )

15 $\delta^p = 7,97\text{ ppm}$ (m, 1H, )

$\delta^p = 9,47\text{ ppm}$ (d, 1H, $-\text{CO-NH-}$)

20 Ejemplo 104

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido]-3-(pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxili-
co.

25 Según el ejemplo 5 con empleo de 403 mg (3,6 mi-
lmoles) de 2-mercapto-pirimidina. La solución de reacción

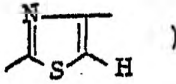
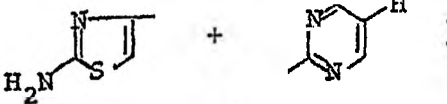
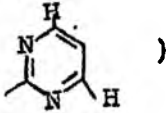
1 es calentada a 60°C durante 2,5 horas y el producto bruto aislado se purifica por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 496 mg del compuesto del título.

5 R_f : 0,31 (acetato de etilo : metanol: ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr) : 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

10 δ = 3,50 ppm (AB, 2- CH_2 -)
 δ = 3,74 ppm (s, = N- OCH_3)
 δ = 4,53 ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)
 δ = 5,04 ppm (d, 1H, 6-CH-)
 δ = 5,66 ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 δ = 6,64 ppm (s, 1H, )
 δ = 7,11 ppm (m, 3H, )
 δ = 8,53 ppm (m, 2H, )

20 δ = 9,48 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 105

25 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(5-bromo-tien-2-il)-1-metil-1,3,4-triazol-

1

-5-il-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 994 mg (3,6 milimoles) de 2-(5-bromo-tien-2-il)-5-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 3,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 754 mg del compuesto del título.

R_f: 0,57 (acetona: ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

10

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

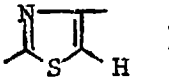
15

δ = 3,70 ppm (s, -N-CH₃)

δ = 3,83 ppm (s, = N-OCH₃)

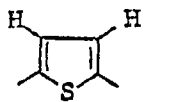
δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,70 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

20

δ = 7,14 ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

δ = 7,88 ppm (m, 2H, )

25

δ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1 Ejemplo 106

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(5-bromo-tien-2-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-tiometil]-cef-3-en-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 945 mg (3,6 milimoles) de 2-(5-bromo-tien-2-il)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 3 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 947 mg del compuesto del título.

10

R_f : 0,35 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1759 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

15

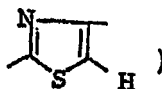
$\delta^0 = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^0 = 4,32$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

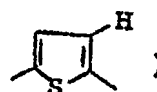
$\delta^0 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^0 = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta^0 = 6,69$ ppm (s, 1H, )

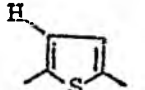
$\delta^0 = 7,13$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^0 = 7,38$ ppm (d, 1H, )

25

03038

1

$\delta = 7,68$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

5

Ejemplo 107

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(3-metoxi-tien-2-il)-1-metil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 814 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(3-metoxi-tien-2-il)-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4,3 horas. Se obtienen 791 mg del compuesto del título.

15

R_f : 0,29 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta = 3,48$ ppm (s, -N-CH₃)

20

$\delta = 3,67$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta = 3,89$ ppm (s, = C-OCH₃)


$\delta = 4,17$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25

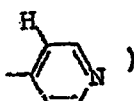
$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

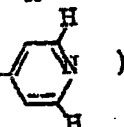
1

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,14$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

5

$\delta = 7,28$ ppm (d, 2H, )

$\delta = 8,31$ ppm (d, 2H, )

10

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Ejemplo 109

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(2-carboximetiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 749 mg (3,6 milimoles) de 2-carboximetiltio-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción es calentada a 55°C durante 1 hora. Se aislan 469 mg del compuesto del título.

20

R_f : 0,12 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1763 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta = 3,62$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

$\delta = 3,83$ ppm (s, = N- OCH_3)

25

$\delta = 4,13$ ppm (s, -S- CH_2 -COO-)

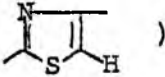
1

 $\delta = 4,33$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

 $\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

 $\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5

 $\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

 $\delta = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

 $\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

Ejemplo 110

Ácido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(5-metil-tien-2-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-tio-
metil-7-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 713 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(5-metil-tien-2-il)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 6 horas. Se aislan 1,09 g del compuesto del título.

R_f: 0,56 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

20

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

 $\delta = 2,51$ ppm (s, = C-CH₃)

 $\delta = 3,66$ ppm (AB, 2-CH₂-)

 $\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃)

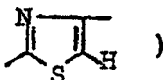
 $\delta = 4,32$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

25

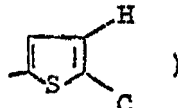
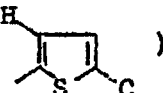
 $\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

03038

1

 $\delta^p = 5,74$ ppm (q, 1H, 7-CH-) $\delta^p = 6,70$ ppm (s, 1H, )

5

 $\delta^p = 6,96$ ppm (m, 1H, ) $\delta^p = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂) $\delta^p = 7,52$ ppm (m, 1H, )

10

 $\delta^p = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)Ejemplo 111

15

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2-metil-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-
-em-4-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 414 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-metil-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 5 horas. Se aislan 730 mg del compuesto del título.

R_f: 0,34 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1754 cm⁻¹. (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

25

1

$\delta^H = 2,29$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)

$\delta^H = 3,57$ ppm (AB, 2-CH₂)

5

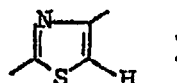
$\delta^H = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^H = 4,12$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^H = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^H = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

10

$\delta^H = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^H = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 112

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2-amino-purin-6-il-tiometil)-cef-3-em-4-carbo-
xílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 602 mg (3,6 milimoles) de 2-amino-6-mercapto-purina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4,2 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 681 mg del compuesto del título.

25

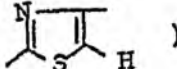
R_F: 0,25 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

03038

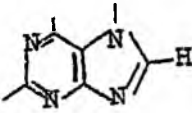
1 IR (KBr) : 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

5 $\delta = 3,55 \text{ ppm}$ (AB, 2-CH₂-)
 $\delta = 3,84 \text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,12 \text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 5,10 \text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,69 \text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

10 $\delta = 6,70 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta = 7,15 \text{ ppm}$ (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta = 7,87 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

15 $\delta = 9,53 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

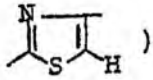
Ejemplo 113

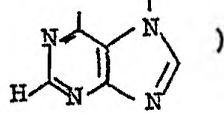
20 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(purin-6-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

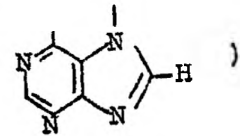
Según el ejemplo 5 con empleo de 613 mg (3,6 milimoles) de 6-mercapto-purina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se

25

1 obtienen 809 mg del compuesto del título.
 R_f: 0,29 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)
 IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β-lactama)
 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

5
 $\delta^{\circ} = 3,58$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^{\circ} = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^{\circ} = 4,08$ ppm (AB, 3-CH₂-S)
 $\delta^{\circ} = 5,10$ ppm (d, 6-CH-)
 10 $\delta^{\circ} = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^{\circ} = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^{\circ} = 7,16$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)
 15 $\delta^{\circ} = 8,41$ ppm (s, 1H, )

$\delta^{\circ} = 8,65$ ppm (s, 1H, )
 20 $\delta^{\circ} = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 114

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1-metil-imidazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-car-
boxílico.

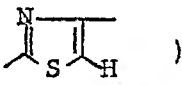
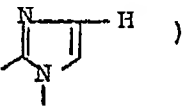
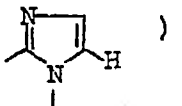
25 Según el ejemplo 5 con empleo de 465 mg (4 mili-

1 molos) de 2-mercapto-1-metil-imidazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 5,7 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 508 mg del compuesto del título.

5 R_f : 0,10 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1759 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

10	$\delta = 3,62$ ppm (s, -N-CH ₃)
	$\delta = 3,81$ ppm (s, = N-OCH ₃)
	$\delta = 4,07$ ppm (AB, 3-CH ₂ -S-)
	$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
	$\delta = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
15	$\delta = 6,69$ ppm (s, 1H, )
	$\delta = 7,02$ ppm (d, 1H, )
20	$\delta = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH ₂)
	$\delta = 7,28$ ppm (d, 1H, )
	$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1 Ejemplo 115

Acido γ - β - [2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido γ -3-(2-metilamino-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-
3-em-4-carboxílico

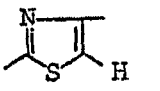
5 Según el ejemplo 5 con empleo de 529 mg (3,6 mili-
 moles) de 5-mercapto-2-metilamino-1,3,4-tiadiazol. La solu-
 ción de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se
 aislan 713 mg del compuesto del título.

R_f : 0,34 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

10 IR (KBr) : 1755 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

15 $\delta^o = 2,83$ ppm (d, -N-CH₃)
 $\delta^o = 3,63$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^o = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^o = 4,09$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta^o = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^o = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 $\delta^o = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^o = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1 Ejemplo 116

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(2-N-metilacetamido-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 680 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-N-metil-acetamido-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 6,5 horas. Se aislan 897 mg del compuesto del título.

R_f: 0,40 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

10 IR (KBr) : 1763 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

$\delta^0 = 2,37$ ppm (s, 3H, -N-CO-CH₃)

$\delta^0 = 3,40$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

15 $\delta^0 = 3,63$ ppm (s, 3H, -CO-N-CH₃)

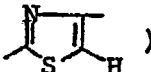
$\delta^0 = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^0 = 4,28$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta^0 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^0 = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta^0 = 6,72$ ppm (s, 1H, )

$\delta^0 = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^0 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

Ejemplo 117

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(3-metoxi-tien-2-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il]-tiometil-7-cef-3-em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 1,07 g (5 milimoles) de 5-mercapto-2-(3-metoxi-tien-2-il)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 4,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 395 mg del compuesto del título.

R_f : 0,40 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ - DMSO, 60 MHz)


δ = 3,82 ppm (s, = N-OCH₃)

δ = 3,98 ppm (s, = C-OCH₃)

δ = 4,26 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

δ = 5,03 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,65 ppm (q, 1H, 7-CH-)

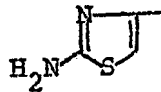
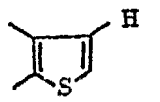
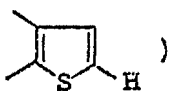
δ = 6,72 ppm (s, 1H, )

15

20

25

03038

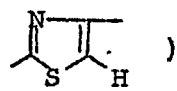
- 1 $\delta^1 = 7,19$ ppm (m, 3H,  + )
- $\delta^1 = 7,83$ ppm (d, 1H, )
- 5 $\delta^1 = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 118

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[1-(2-morfolino-etil)-1,3,4-triazol-5-il-tione-
 10 til 7-cef-3-em-4-carboxílico.

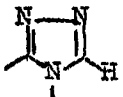
Según el ejemplo 5 con empleo de 770 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1-(2-morfolino-etil)-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 3 horas. Se aislan 330 mg del compuesto del título.

- 15 R_f : 0,52 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)
 IR (KBr) : 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)
 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

- 20 $\delta^1 = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^1 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^1 = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, )

25

1 $\delta = 7,13$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 8,57$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

5

Ejemplo 119

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1,2-dimetil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-
3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 645 mg (5 mili-
 moles) de 1,2-dimetil-5-mercapto-1,3,4-triazol. La solu-
 ción de reacción es calentada a 60-70°C durante 4 horas.
 Se aislan 800 mg del compuesto del título.

R_f : 0,21 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

15

IR (KBr) : 1762 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

20

$\delta = 2,33$ ppm (s, = C- CH_3)

$\delta = 3,39$ ppm (s, -N- CH_3)

$\delta = 3,59$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

$\delta = 3,80$ ppm (s, = N- OCH_3)

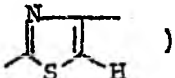
$\delta = 4,04$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

25

1

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,14$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

5

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 120

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[1-metil-2-(pirid-2-il)-1,3,4-triazol-5-il-tio-
metil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 691 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-2-(pirid-2-il)-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 5 horas. Se aislan 724 mg del compuesto del título.

15

R_f: 0,13 (acetona ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

20

$\delta = 3,69$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 3,95$ ppm (s, 3H, - N-CH₃)

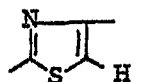
$\delta = 4,20$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta = 5,13$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

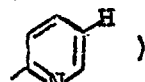
25

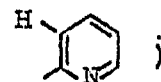
1

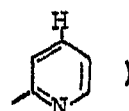
$\delta^{\circ} = 6,75$ ppm (s, 1H, )

$\delta^{\circ} = 7,16$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

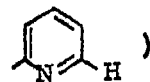
5

$\delta^{\circ} = 7,48$ ppm (m, 1H, )

$\delta^{\circ} = 7,93$ ppm (m, 1H, )

$\delta^{\circ} = 8,08$ ppm (m, 1H, )

10

$\delta^{\circ} = 8,70$ ppm (m, 1H, )

$\delta^{\circ} = 9,57$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

15

Ejemplo 121

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(1H-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 367 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1H-tetrazol. La solución es calentada a 60°C durante 1 hora. Se obtienen 593 mg del compuesto del título.

R_f : 0,47 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)


25

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

1

 $\delta^p = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-) $\delta^p = 3,83$ ppm (s, = N-OCH₃) $\delta^p = 4,27$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

5

 $\delta^p = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-) $\delta^p = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-) $\delta^p = 6,72$ ppm (s, 1H, )

10

 $\delta^p = 7,17$ ppm (ancho, 2H, -NH₂) $\delta^p = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)Ejemplo 122

15

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(4,5-dihidro-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-
-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 428 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-4,5-dihidro-tiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4,5 horas. Se aislan 388 mg del compuesto del título.

R_f: 0,51 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1762 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

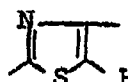
RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

25

1

 $\delta^o = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃) $\delta^o = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-) $\delta^o = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

5

 $\delta^o = 6,70$ ppm (s, 1H, ) $\delta^o = 7,12$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂) $\delta^o = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

Ejemplo 123

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[1H-pirazolo(3,4-d)pirimidin-4-il-tiometil 7-
-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 580 mg (3,6 milimoles) de 4-mercapto-1H-pirazolo(3,4-d)pirimidina hemihidratada. La solución de reacción es calentada a 60-75°C durante 64 horas. Se aislan 529 mg del compuesto del título.

20


R_f: 0,31 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)IR (KBr): 1757 cm⁻¹ (banda de β -lactama)RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz) $\delta^o = 3,57$ ppm (AB, 2-CH₂-) $\delta^o = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃) $\delta^o = 4,57$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

25

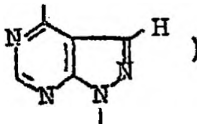
 $\delta^o = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

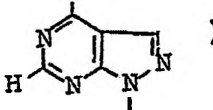
03038

1 $\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,72$ ppm (s, 1H, )

5 $\delta = 7,11$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta = 8,13$ ppm (s, 1H, )

10 $\delta = 8,63$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 124

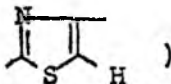
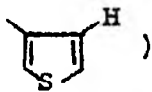
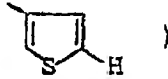
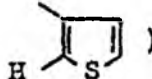
15 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-[1-metil-2-(tien-3-il)-1,3,4-triazol-5-il-tio-metil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Según el ejemplo 5 con empleo de 710 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-1-metil-2-(tien-3-il)-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 2,5 horas. Se aislan 574 mg del compuesto del título.

R_f: 0,40 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1772 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

1	$\delta = 3,31$ ppm (AB, 2-CH ₂ -)
	$\delta = 3,66$ ppm (s, -N-CH ₃)
	$\delta = 3,79$ ppm (s, = N-OCH ₃)
	$\delta = 4,12$ ppm (AB, 3-CH ₂ -S-)
5	$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
	$\delta = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
	$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )
	$\delta = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH ₂)
10	$\delta = 7,48$ ppm (m, 1H, )
	$\delta = 7,73$ ppm (m, 1H, )
15	$\delta = 8,00$ ppm (m, 1H, )
	$\delta = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 125

20 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[2-(tien-3-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil
-cef-3-em-4-carboxílico.

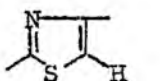
25 Según el ejemplo 5 con empleo de 563 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(tien-3-il)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 530 mg del compuesto del título.

1 R_f : 0,32 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

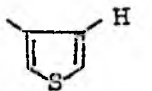
IR (KBr) : 1757 cm^{-1} (banda de β -lactama)

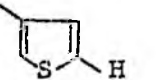
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

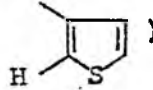
5 $\delta^a = 3,65 \text{ ppm}$ (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^a = 3,85 \text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃)
 $\delta^a = 4,36 \text{ ppm}$ (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
 $\delta^a = 5,08 \text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^a = 5,71 \text{ ppm}$ (s, 1H, 7-CH-)

10 $\delta^a = 6,74 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

$\delta^a = 7,17 \text{ ppm}$ (s, ancho :, 2H, -NH₂)

$\delta^a = 7,55 \text{ ppm}$ (m, 1H, )

15 $\delta^a = 7,68 \text{ ppm}$ (m, 1H, )

$\delta^a = 8,32 \text{ ppm}$ (m, 1H, )

20 $\delta^a = 9,55 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 126

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[1-etil-2-(2-furil)-1,3,4-triazol-5-il-tiome-
til 7-cef-3-em-4-carboxílico.

25

03038

1 Según el ejemplo 5 con empleo de 702 mg (3,6 milimoles) de 1-etil-2-(2-furil)-5-mercapto-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 525 mg del compuesto del título.

5 R_f : 0,32 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

10 $\delta^H = 1,23$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)

$\delta^H = 3,67$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)


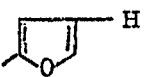
$\delta^H = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

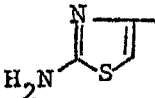
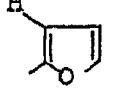
$\delta^H = 4,02$ ppm (q, 2H, -N-CH₂-C)

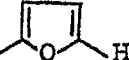
$\delta^H = 4,19$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

15 $\delta^H = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^H = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^H = 6,69$ ppm (m, 2H,  + )

20 $\delta^H = 7,08$ ppm (m, 3H,  + )

$\delta^H = 7,92$ ppm (d, 1H, )

$\delta^H = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1 Ejemplo 127

Acido 7- β -2-(2-metilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-
-acetamido 7-cefalosporánico.

5 Etapa 1:

2-(2-metilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetohidrazi-
da.

10 2,43 g de éster etílico de ácido 2-(2-metilamino-
-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético son disueltos en ca-
liente en 5 ml de metanol, son mezclados con 20 ml de hi-
drato de hidrazina al 80% y son agitados a la temperatura
ambiente durante 20 horas. Al hacer pasar una débil corrien-
te de aire sobre la solución agitada se separan 1,44 g de
la hidrazida de ácido de punto de fusión 166-168°C.


15 Etapa 2

15 1,15 g de la hidrazida preparada en la etapa 1
son disueltos en 25 ml de dimetilformamida, enfriados a
-20°C, y mezclados con 3,3 ml de HCl 4,51 N en dioxano y
a continuación con 0,6 ml de nitrito de ter-butilo en 2
ml de dimetilformamida. Se agita durante 1 hora a la tempe-
ratura ambiente, se añaden 1,5 g de trietilamina y a la
20 suspensión resultante se añade gota a gota una solución de
1,36 g de ácido 7-aminc-cefalosporánico y 1,0 g de trietil-
amina en 10 ml de dimetilformamida. Se agita a -20°C duran-
te 3 horas, se vierte en 120 ml de hielo/agua y se extrae
25 tres veces cada vez con 50 ml de acetato de etilo. A conti-

1 nuación se acidifica con HCl 2 N a pH 4,0, se filtra con
 succión del ácido 7-amino-cefalosporánico no reaccionado y
 bajo presión reducida se concentra hasta 1/3 del volumen
 original. Después de seguir acidificando a pH 1,5 se extrae
 5 con acetato de etilo, las fases en acetato de etilo se se-
 can sobre Na_2SO_4 , se filtra y la solución se concentra en
 vacío. El aceite resultante es triturado con éter. Se ob-
 tienen 0,85 g del compuesto del título como polvo de color
 beige de punto de fusión 130-135°C (con descomposición).
 10 R_f : 0,56 (acetato de etilo : isopropanol : H_2O = 20:15:10)
 IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)
 1720 cm^{-1} (OCOCH_3)
 RMN (DMSO - d_6)

15

 $\delta^1 = 9,6$ ppm (d, 1H, -CONH-)

 $\delta^1 = 6,7$ ppm (s, 1H, 
 $\delta^1 = 5,6$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

 $\delta^1 = 5,1$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

20

 $\delta^1 = 4,9$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)

 $\delta^1 = 3,9$ ppm (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-N} =$)

 $\delta^1 = 3,6$ ppm (AB, ^{breit} 2- CH_2 -)

 $\delta^1 = 2,7$ ppm (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-}$)

 $\delta^1 = 2,1$ ppm (s, 3H, - OCOCH_3)

25

03038

1 Ejemplo 128

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(carboxi-metoxi-metil)-1H-1,3,4-triazol-5-il]-tiometil]-7-cef-3-em-4-carboxílico.

5 4,55 g de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico son llevados a disolución a pH 7,5 en 100 ml de H₂O con una solución saturada de NaHCO₃. Tras añadir 2,8 g de 2-(carboxi-metoxi-metil)-5-mercapto-1,3,4-triazol, se agitó durante 4 horas a 60-65°C en un margen de pH de 6,8 a 7,5. Tras añadir de nuevo 1,4 g del mercaptotriazol se agitó durante otras 2 horas a 60-65°C y a un pH de 6,8 a 7,5.

10 La solución enfriada fue ajustada a pH 5,0 con HCl 2 n, mezclada con 50 ml de acetato de etilo y 4 g de carbón activo, agitada durante 10 minutos, filtrada y las capas son separadas. La fase acuosa fue extraída todavía dos veces más cada vez con 50 ml de acetato de etilo y acidificada con enfriamiento en baño de hielo a pH 2,0 con HCl 2 n. Se agita durante 1/2 horas, se filtra con succión y se seca. Se obtienen 3,0 g del compuesto del título como polvo beige de punto de fusión 160°C (con descomposición).

20 R_f: 0,08 (ácido acético glacial : acetona = 1 : 10)

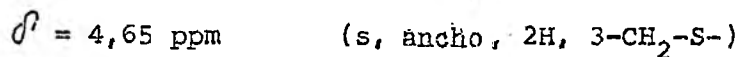
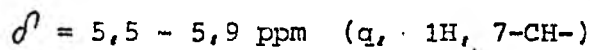
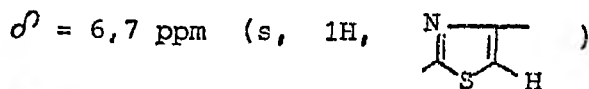
IR (KBr): 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (DMSO - d₆, 60 MHz)

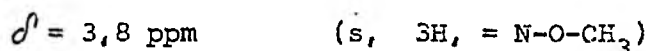
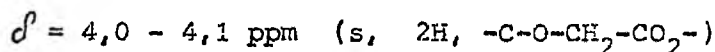
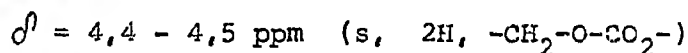
25

03038

1



5



10

Ejemplo 129

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3'-[2-(carboxi-metoxi-metil)-1,3,4-tiadiazol-5-
-il-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

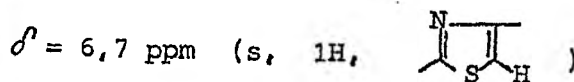
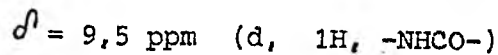
15

Según el ejemplo 128 con empleo de 4,5 g de 2-
 -(carboxi-metoxi-metil)-5-mercapto-1,3,4-tiadiazol. Se ais
 lan 3,6 g del compuesto del título. Punto de fusión
 <200°C (con descomposición).

IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (DMSO - d_6 , 60 MHz)

20



25

03038

1

 $\delta^p = 5,6$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

 $\delta^p = 5,0$ ppm (s, 2H, -CH₂-O-CO₂-)

 $\delta^p = 4,05$ ppm (s, 2H, -C-O-CH₂-CO₂-)

5

 $\delta^p = 3,85$ ppm (s, 3H, = N-O-CH₃)
Ejemplo 130

10

Acido 7- β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-[2-(carboxi-metoxi-metil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tionetil]-cef-3-em-4-carboxílico.

15

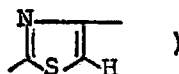
Según el ejemplo 128 con empleo de 4,2 g de 2-(carboxi-metoxi-metil)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazol. Se aislan 1,9 g del compuesto del título. Punto de fusión : 140-150°C (con descomposición).

IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (DMSO - d₆, 60 MHz)

 $\delta^p = 9,6$ ppm (d, 1H, -NHCO-)

20

 $\delta^p = 6,7$ ppm (s, 1H, )

 $\delta^p = 5,6$ ppm (q, 1H, 6-CH-)

 $\delta^p = 5,1$ ppm (AB, 1H, 7-CH-)

 $\delta^p = 4,7$ ppm (s, 2H, CH₂-O-CO₂-)

 $\delta^p = 4,1$ ppm (s, 2H, -O-CH₂CO₂-)

25

 $\delta^p = 3,85$ ppm (s, 2H, = N-OCH₃)

1 Ejemplo 131

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(4-carboxi-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-
-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimo-
 les) de 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
 tamido 7-cefalosporánico y 800 mg (5 milimoles) de 4-carbo-
 xi-2-mercapto-1,3-tiazol en 70 ml de agua. La solución de
 10 reacción es calentada a 60°C durante 6 horas. Se aislan
 1,0 g del compuesto del título.

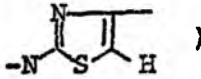
R_F: 0,13 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-
 cial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

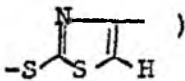
RMN (d₆-DMSO, 60 MHz)

15

$\delta^H = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^H = 6,73$ ppm (s, 1H, )

20

$\delta^H = 8,37$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 9,57$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1 Ejemplo 132

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(4-metil-cumarin-7-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 691 mg (3,6 milimoles) de 7-mercapto-4-metil-cumarina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 3 horas. Se aislan 719 mg del compuesto del título.

R_F: 0,47 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4 : 3:2)

10 IR (KBr): 1764 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

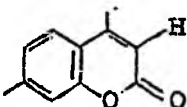
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

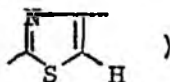
δ = 3,83 ppm (s, = N-OCH₃)

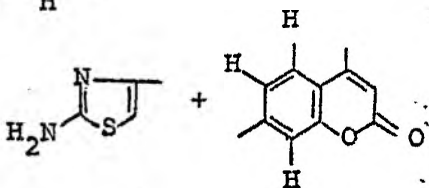
δ = 4,23 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

15 δ = 5,12 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,33 ppm (m, 1H, )

20 δ = 6,72 ppm (s, 1H, )

δ = 7,2 - 7,8 ppm (m, 5H, )

25 δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1 Ejemplo 133

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[4-(3H)-quinazolinon-2-il-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 641 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-4(3H)-quinazolinona. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 1,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 666 mg del compuesto del título.

10 R_f : 0,52 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

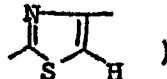
IR (KBr) : 1756 cm^{-1} (banda de β -lactama)

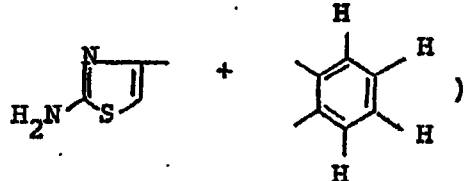
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N - OCH₃)

15 $\delta^1 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, )

20 $\delta^1 = 7,0 - 8,1$ ppm (m, 6H, )

$\delta^1 = 9,55$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1 Ejemplo 134

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[2-pirrol-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]
-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 600 mg (3,43 milimoles) de 5-mercapto-2-(pirrol-2-il)-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 1,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 802 mg del compuesto del título.

10 R_f : 0,38 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

IR (KBr) : 1758 cm^{-1} (banda de β-lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

15

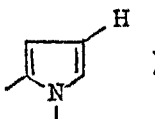
$\delta^p = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)

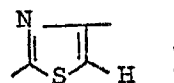
$\delta^p = 4,19$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^p = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^p = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

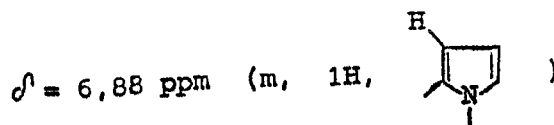
20

$\delta^p = 6,12$ ppm (m, 1H, )

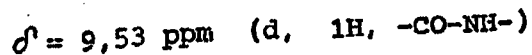
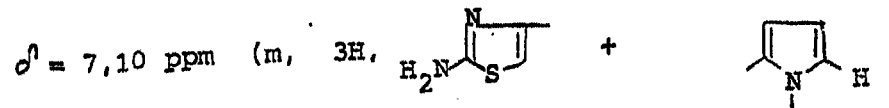
$\delta^p = 6,71$ ppm (s, 1H, )

25

1



5



Ejemplo 135

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(3-hidroxi-pirid-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 457 mg (3,6 milimoles) de 3-hidroxi-2-mercapto-piridina. La solución de reacción es calentada a 60-75°C durante 2 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 940 mg del compuesto del título.

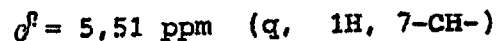
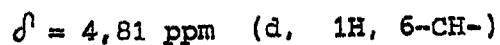
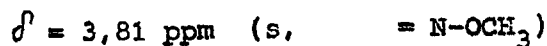
15

R_F: 0,10 (acetato de etilo : isopropanol : ácido acético glacial = 4 : 3 : 2)

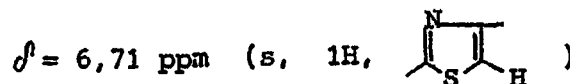
IR (KBr) : 1751 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

20

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

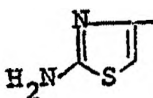


25

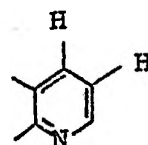


1

$\delta^1 = 7,14$ ppm (m, 4H,

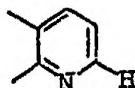


+



5

$\delta^1 = 8,12$ ppm (m, 1H,



$\delta^1 = 9,58$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

Ejemplo 136

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-[2-(pirrol-2-il)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tioma-
til 7-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 601 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(pirrol-2-il)-1,3,4-oxadiazol. La solución de reacción es calentada a 50°C durante 3 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 1,08 g del compuesto del título.

20

R_f : 0,63 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

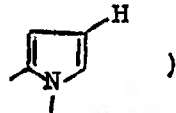
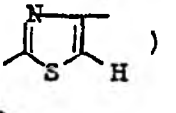
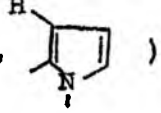
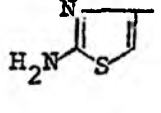
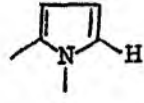
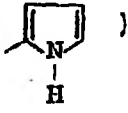
$\delta^1 = 3,64$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)

25

$\delta^1 = 4,30$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

- 1 $\delta^a = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
- $\delta^b = 6,20$ ppm (m, 1H, )
- $\delta^c = 6,70$ ppm (s, 1H, )
- 5 $\delta^d = 6,74$ ppm (m, 1H, )
- $\delta^e = 7,07$ ppm (m, 3H,  + )
- $\delta^f = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)
- 10 $\delta^g = 12,10$ ppm (ancho, 1H, )

Ejemplo 137

15 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(1-etil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Según el ejemplo 5 con empleo de 3,0 g (6 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 1,0 g (7,2 milimoles) de 1-etil-5-mercapto-1,3,4-triazol en 100 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 2,1 g del compuesto del título.

25 R_f : 0,15 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1764 cm^{-1} (banda de β -lactama)


1 RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta = 1,31$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)

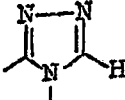
5 $\delta = 3,84$ ppm (s, 3H, = N-O-CH₃)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

10 $\delta = 7,18$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta = 8,60$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 138

20 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2-fenil-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-
25 -em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 3,0 g (6 milimoles) de 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-
-acetamido 7-cefalosporánico y 1,73 g (9,6 milimoles) de
5-mercapto-2-fenil-1H-1,3,4-triazol en 60 ml de agua. La
solución de reacción es calentada a 60-70°C durante 5 ho-

1 ras. Se aislan 1,98 g del compuesto del título.
 R_f: 0,47 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)
 IR (KBr) : 1759 cm⁻¹ (banda de β-lactama)
 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

5

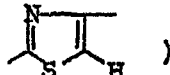
$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 4,09$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

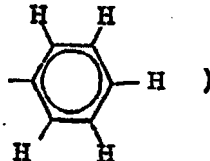
$\delta^1 = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

10

$\delta^1 = 6,70$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,10$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

15

$\delta^1 = 7,4 - 7,9$ ppm (m, 5H, )

$\delta^1 = 6,49$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20

Ejemplo 139

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1-fenil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-
-4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5 con empleo de 3,0 g (6 milimo-

03038

1 les) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoxi-
 mino-acetamido]-cefalosporánico y 1,49 g (8,4 milimoles)
 de 5-mercapto-1-fenil-1,3,4-triazol en 120 ml de agua. La
 solución de reacción es calentada a 60°C durante 5 horas.
 5 Se aislan 1,31 g del compuesto del título.

R_f: 0,23 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1758 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

10

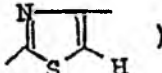
δ = 3,55 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ = 3,84 ppm (s, = N-OCH₃)

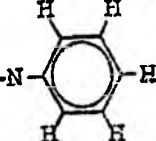
δ = 4,15 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

δ = 5,01 ppm (d, 1H, 6-CH-)

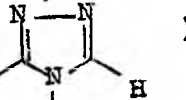
15

δ = 6,70 ppm (s, 1H, )

δ = 7,15 ppm (s, ancho., 2H, -NH₂)

δ = 7,56 ppm (m, 5H, -N-)

20

δ = 8,84 ppm (s, 1H, )

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1

Ejemplo 140

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(1-fenil-tetrazol-5-il-tionetil)-cef-3-em-4-carboxílico

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 3,0 g (6 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 1,92 g (9,6 milimoles) de 5-mercapto-1-fenil-tetrazol en 120 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 8 horas y el producto bruto, aislado tras concentrar la solución, es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 992 mg del compuesto del título.

10

R_f : 0,43 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

IR (KBr) : 1764 cm^{-1} (banda de β -lactama)

15

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^1 = 3,58$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

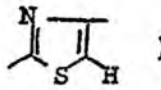
$\delta^1 = 3,79$ ppm (s, = N-O CH_3)

$\delta^1 = 4,37$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-)

20

$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

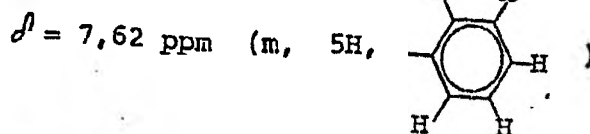
$\delta^1 = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, )

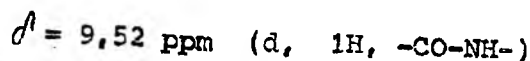
$\delta^1 = 7,14$ ppm (s, ancho:, 2H, - NH_2)

25

1



5



Ejemplo 141

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(2-metiltio-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-
-3-en-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 1,6 g (3,2 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 700 mg (4,2 milimoles) de 5-mercapto-2-metiltio-1,3,4-tiadiazol en 60 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 30 hasta 70°C durante 70 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 507 mg del compuesto del título.

20

R_f : 0,37 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1756 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

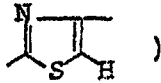
25

$\delta = 2,63$ ppm (s, -S-CH₃)

$\delta = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta = 4,34$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

- 1 $\delta = 5,12$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,74$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )
5 $\delta = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)
 $\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 142

10 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(3-furil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-7-cef-3-em-4-carboxílico.

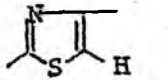
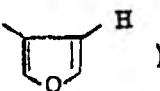
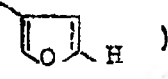
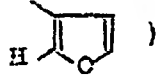
15 Según el ejemplo 5 con empleo de 1,6 g (3,2 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 602 mg (3,6 milimoles) de 2-(3-furil)-5-mercapto-1H-1,3,4-triazol en 65 ml de agua. La solución de reacción es calentada durante 3 horas a 63-70°C. Se aislan 829 mg del compuesto del título.

R_f: 0,41 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

20 IR (KBr) : 1759 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

- 25 $\delta = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,20$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

1	$\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
	$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )
	$\delta = 6,86$ ppm (d, 1H, )
5	$\delta = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, -NH ₂)
	$\delta = 7,78$ ppm (m, 1H, )
	$\delta = 8,17$ ppm (m, 1H, )
10	$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 143

Acido 7- β -2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-amino-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4--carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 1,1 g (2,2 milimoles) de ácido 7- β -2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-amino-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4--carboxílico y 358 mg (2,7 milimoles) de 5-amino-2-mercapto-1,3-tiazol en 70 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 705 mg del compuesto del título.

20

R_f: 0,30 (acetona: ácido acético glacial = 10 : 1)

25

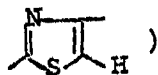
IR (KBr) : 1761 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

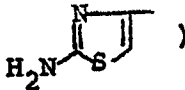
1 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

5 $\delta = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,16$ ppm (s, 2H, )

10

$\delta = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 144

15 Ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(3-carboxi-pirid-6-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Según el ejemplo 5 con empleo de 1,0 g (2 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 400 mg (2,6 milimoles) de ácido 6-mercapto-nicotínico en 60 ml de agua. La solución de reacción es calentada durante 3 horas a 60-70°C. Se aislan 390 mg del compuesto del título.

R_f : 0,31 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

25 IR (KBr) : 1759 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

03038

1 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

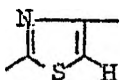
$\delta^1 = 3,58$ ppm (AB, 2-CH₂)

$\delta^1 = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

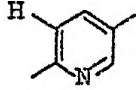
5 $\delta^1 = 4,43$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

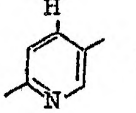
$\delta^1 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

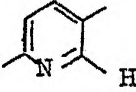
$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, )

10 $\delta^1 = 7,17$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 7,38$ ppm (d, 1H, )

$\delta^1 = 8,03$ ppm (q, 1H, )

15

$\delta^1 = 8,86$ ppm (d, 1H, )

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20

Ejemplo 145

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(4,5-dimetil-1,3-oxazol-2-il-tiometil)-cef-3-en-
-4-carboxílico.

25

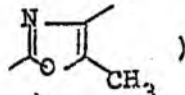
Según el ejemplo 5 con empleo de 464 mg (3,6 mi-

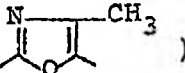
1 Jimoles) de 4,5-dimetil-2-mercapto-1,3-oxazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 502 mg del compuesto del título.

R_F: 0,30 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

5 IR (KBr) : 1766 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ¹ = 1,94 ppm (s, 3H, )

10 δ¹ = 2,17 ppm (s, 3H, )

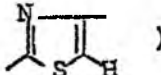
δ¹ = 3,57 ppm (AB, 2-CH₂-)

δ¹ = 3,81 ppm (s, = N-OCH₃)

δ¹ = 4,17 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

15 δ¹ = 5,07 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,73 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ¹ = 6,71 ppm (s, 1H, )

20 δ¹ = 7,17 ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

δ¹ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 146

Acido 7-β-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-

25 temido 7-3-2-(2-hidroxi-fenil)-1-metil-1,3,4-triazol-5-

1 -il-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 745 mg (3,6 milimoles) de 2-(2-hidroxi-fenil)-5-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 702 mg del compuesto del título.

R_F: 0,12 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1751 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

10 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

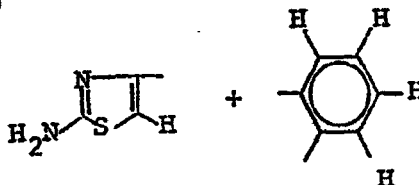
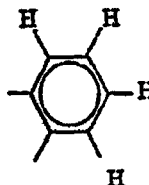
δ = 3,25 ppm (s, 3H, -N-CH₃)

δ = 3,76 ppm (s, = N-OCH₃)

δ = 4,29 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

15 δ = 5,07 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,67 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,6 - 7,6 ppm (m, 7H,  + 

20 δ = 9,56 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 147

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-etoximino-acetamido 7-3-(2-hidroxi-1-metil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil-cef-3-em-4-carboxílico.

1 Según el ejemplo 5 con empleo de 472 mg (3,6 milimoles) de 2-hidroxi-5-mercapto-1-metil-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada durante 4,5 horas a 65°C. Se obtienen 881 mg del compuesto del título.

5 R_f : 0,19 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz) (sin)

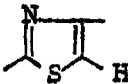
10 $\delta^1 = 3,07$ ppm (s, 3H, -N-CH₃)

$\delta^1 = 3,62$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 $\delta^1 = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,14$ ppm (s, ancho., 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20

Por concentración y tratamiento de las aguas madres se aislan de nuevo 206 mg de producto de reacción, el cual consiste en una mezcla en la proporción 1:2 del sin-oximéter y del anti-oximéter.

25

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz) (anti)

03038

1

 $\delta^{\text{H}} = 3,94 \text{ ppm (s, = N-OCH}_3\text{)}$

5

 $\delta^{\text{H}} = 7,42 \text{ ppm (s,}$

 $\delta^{\text{H}} = 9,40 \text{ ppm (d, -CO-NH-)}$
Ejemplo 148

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(2-carboxi-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil)-cef-
-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 799 mg (3,6 milimoles) de ácido 5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 811 mg del compuesto del título.

R_f : 0,26 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1763 cm^{-1} - (banda de β -lactama)


RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

20

 $\delta^{\text{H}} = 3,63 \text{ ppm (AB, 2-CH}_2\text{-)}$
 $\delta^{\text{H}} = 3,83 \text{ ppm (s, =N-OCH}_3\text{)}$
 $\delta^{\text{H}} = 4,30 \text{ ppm (AB, 3-CH}_2\text{-S-)}$
 $\delta^{\text{H}} = 5,08 \text{ ppm (d, 1H, 6-CH-)}$
 $\delta^{\text{H}} = 5,73 \text{ ppm (q, 1H, 7-CH-)}$

25

1

$\delta^H = 6,71$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 7,16$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

5

$\delta^H = 9,52$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Ejemplo 149

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico, trihidratado.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 928 mg (8 milimoles) de 2-mercapto-1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se añaden nuevamente 200 mg del tiol y la solución de reacción se calienta durante 5,5 horas más a 65°C. El producto de reacción es aislado tal como se describe en el ejemplo 5. Se obtienen 818 mg del compuesto del título.

R_f : 0,13 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

IR (KBr) : 1761 cm^{-1} (banda de β -lactama)

20

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^H = 3,86$ ppm (s, = N-OCH₃)

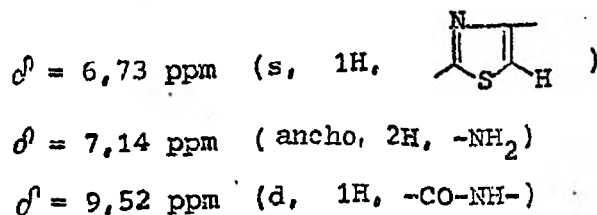
$\delta^H = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^H = 5,44$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

25

03038

1



5

Análisis elemental para C₂₀ H₂₁ N₇ O₅ S₃ · 3 H₂O
 Calculado: C 38,2% H 4,8% N 17,4% O 22,7% S 17,0%
 Encontrado: C 36,7% H 4,2% N 15,3% O 20,6% S 14,9%

Ejemplo 150

10

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tanido 7-3-(4-etil-6-hidroxi-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tio-
metil)-cef-3-em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 623 mg de (3,6 milimoles) de 4-etil-6-hidroxi-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 602 mg del compuesto del título.

15

R_f : 0,18 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr) : 1766 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

20

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

$\delta^f = 1,14$ ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)

$\delta^f = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^f = 4,07$ ppm (q, -N-CH₂-C)

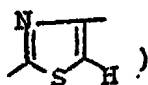
$\delta^f = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

25

03038

1

$\delta = 5,74$ ppm (q., 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,69$ ppm (s., 1H, )

5

$\delta = 7,14$ ppm (s., ancho., 2H, -NH₂)

$\delta = 9,53$ ppm (d., 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 151

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tio-metil)-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 572 mg (3,6 milimoles) de 6-hidroxi-3-mercapto-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Luego se añaden de nuevo 200 mg (1,26 milimoles) del tiol y se calienta durante 6 horas más a 65°C. El aislamiento del producto de reacción se efectúa tal como se describe en el ejemplo 5. Se obtienen 818 mg del compuesto del título.

20

R_f: 0,19 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

25

03038

1

 $\delta^f = 3,28 \text{ ppm (s, -N-CH}_3)$
 $\delta^f = 3,82 \text{ ppm (s, = N-OCH}_3)$

5

 $\delta^f = 5,10 \text{ ppm (d, 1H, 6-CH-)}$
 $\delta^f = 5,73 \text{ ppm (q, 1H, 7-CH-)}$
 $\delta^f = 6,72 \text{ ppm (s, 1H, } \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{||} \\ \text{C} \\ \text{||} \\ \text{S} \end{array} \text{H})$

10

 $\delta^f = 7,16 \text{ ppm (ancho, 2H, -NH}_2)$
 $\delta^f = 9,54 \text{ ppm (d, 1H, -CO-NH-)}$
Ejemplo 152

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(4-hidroxi-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-
15 -carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 461 mg (3,6 milimoles) de 4-hidroxi-2-mercapto-pirimidina. La solución de reacción es calentada durante 2,5 horas a 60°C. Se aislan 771 mg del compuesto del título.

20

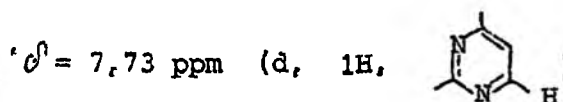
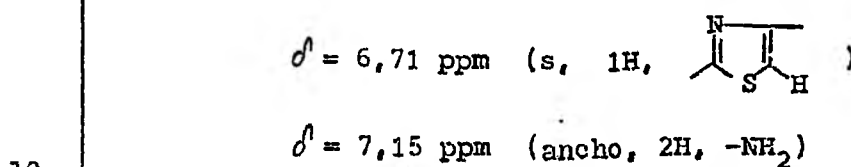
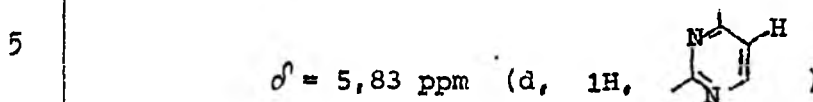
R_f: 0,11 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr) : 1752 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

25

- 1 $\delta = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,20$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 5,31$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,53$ ppm (q, 1H, 7-CH-)



$\delta = 9,58$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15 Ejemplo 153

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(4,5-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.


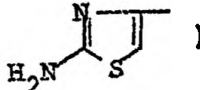
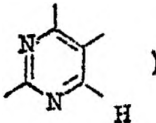
20 Según el ejemplo 5 con empleo de 511 mg (3,6 milimoles) de 4,5-diamino-2-mercapto-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 3 horas. Se obtienen 720 mg del compuesto del título.

R_f: 0,43 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1756 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

25 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

03038

- 1 $\delta = 3,54$ ppm (AB, 2-CH₂-)
- $\delta = 3,80$ ppm (s, = N-OCH₃)
- $\delta = 4,23$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
- $\delta = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
- 5 $\delta = 5,66$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )
- 10 $\delta = 7,15$ ppm (s, ancho, 2H, )
- $\delta = 7,38$ ppm (s, 1H, )
- $\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15 Ejemplo 154

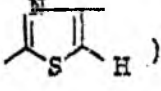
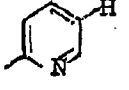
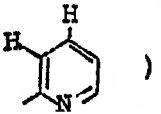
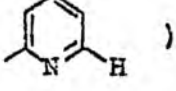
Acido 7-β-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoxiamino-acetamido 7-3-2-(pirid-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-cef-3-en-4-carboxílico.

20 Según el ejemplo 5 con empleo de 641 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-2-(pirid-2-il)-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 1,5 horas. Se aislan 677 mg del compuesto del título.

R_f : 0,25 (acetona : ácido acético glacial)

IR (KBr) : 1761 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

25 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

	$\delta = 3,59$ ppm (AB, 2-CH ₂ -)
1	$\delta = 3,76$ ppm (s, = N-OCH ₃)
	$\delta = 4,18$ ppm (AB, 3-CH ₂ -S-)
	$\delta = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
	$\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
5	$\delta = 6,68$ ppm (s, 1H, )
	$\delta = 7,14$ ppm (ancho, 2H, -NH ₂)
	$\delta = 7,46$ ppm (m, 1H, )
10	$\delta = 7,96$ ppm (m, 2H, )
	$\delta = 8,63$ ppm (m, 1H, )
	$\delta = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 155

Acido 7-[2-(2-metoxicarbonilpropionilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-cefalosporánico.

20

A una suspensión de 4,77 g de sal sódica del ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido 7-cefalosporánico (secado durante 2 horas a 50°C en alto vacío) en 50 ml de cloruro de metileno absoluto se añaden a 10°C 2,06 g de O.N-bis-trimetilsililacetamida, se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, a continuación se agrega una solución de 1,65 g de cloruro de éster de ácido succínico en 10 ml de cloruro de metileno a 10°C, y des-

25

03038

1 pués de breve agitación durante 15 horas se deja a la temperatura ambiente.

Tras evaporar el disolvente, el residuo es mezclado con 100 ml de agua, acidificado a pH 2 con HCl 2 n y la sustancia sólida obtenida es aislada. La sustancia sólida se agita con etanol y se obtiene el ácido 7-[2-(2-metoxicarbonilpropionilamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-7-cefalosporánico como sustancia sólida de color crema.

10 IR (KBr) : lactama - CO : 1775 cm^{-1}
CD : R_f 0,44 (n-BuOH : H₂O : EtOH : ácido acético glacial = 10:4:3:3)

Ejemplo 156

De manera análoga al Ejemplo 157 se obtiene empleando cloruro de fenilacetilo el ácido 7-[2-(2-fenilacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-7-cefalosporánico como polvo de color beige claro.

15 IR (KBr): lactama-CO : 1775 cm^{-1}
CD : R_f 0,48 (n-BuOH : H₂O : EtOH: ácido acético glacial = 10:4:3:3)

Ejemplo 157

Acido 7-[2-(2-carboxiacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-7-cefalosporánico.

De manera análoga a como se describe en el ejemplo precedente se sometieron a sililación 4,77 g de sal

1 sódica del ácido 7- β -(2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido)- β -cefalosporánico en 50 ml de cloruro de metileno absoluto con 2,35 g de O,N-bis-trimetil-sililacetamida y a continuación se mezcló a 10° con una solución de 1,35 g

5 de semicloruro de ácido malónico en 10 ml de cloroformo. Tras 4 horas la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de agua, que había sido llevada a pH 1,5, y el producto precipitado se aisló y secó. Se obtiene el ácido 7- β -(2-(2-carboxiacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido)- β -cefalosporánico como cristales casi incoloros.

10 IR (KBr) : lactama-CO : 1767 cm⁻¹
 CD : R_f 0,49 (agente eluyente como en el ejemplo precedente)

Ejemplo 158

15 Acido 7- β -(2-(α -fenil- α -cloroacetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido)- β -cefalosporánico.

A una suspensión de 2,4 g de ácido 7- β -(2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido)- β -cefalosporánico (secado durante 2 horas a 50°C en alto vacío) en 50 ml de

20 cloruro de metileno absoluto, se agregan a la temperatura ambiente 1,1 ml de O,N-bis-trimetil-sililacetamida y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. A continuación se enfría a 0° y se añade gota a gota una solución de 1 g de cloruro de ácido α -cloro- α -fenilacético en 10

25 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción es mante-

1 nida a la temperatura ambiente durante 3 horas, a continua-
 ción el disolvente es eliminado y el residuo es mezclado
 con agua. Tras acidificar se aísla el ácido cefémico preci-
 5 pitado, se disuelve en acetona/acetato de etilo 1:1, la so-
 lución se trata con carbón activo y a continuación se con-
 centra hasta sequedad. Al digerir con éter queda como resi-
 duo en forma de sustancia sólida de color crema el ácido
 7- $\left[2-(2-\alpha\text{-fenil-}\alpha\text{-cloroacetamido-tiazol-4-il})-2\text{-sin-me-}\right.$
 $\left.\text{toximino-acetamido}\right]$ -cefalosporánico.

10 IR (KBr) : lactama - CO : 1772 cm^{-1}
 CD : R_f 0,57 (n-BrOH : H₂O : ácido acético glacial : eta-
 nol = 20:4:3:3)

Ejemplo 159

15 Acido 7-(2-(2- α -fenil- α -(1-metil-tetrazol-5-il-tio)-ace-
 tamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido)-cefalospo-
 ránico.

20 A una solución de 390 mg de 1-metil-5-mercaptote-
 trazol en una mezcla de 1,0 g de NaHCO₃, 24 ml de agua y 6
 ml de acetona se añaden en porciones 2,0 g del compuesto
 α -fenil- α -cloro-acetamídico del ejemplo precedente a la
 temperatura ambiente, se agita durante 4 horas a la tempe-
 ratura ambiente, a continuación se cubre con acetato de
 etilo, se lleva a pH 1 la fase acuosa con HCl 2 n y se ais-
 la la fase en acetato de etilo. La fase acuosa fue extraída
 25 nuevamente con acetato de etilo, a continuación las fases

1 en acetato de etilo reunidas fueron secadas sobre Na_2SO_4
y el disolvente fue eliminado.

El residuo, al digerir con éter proporcionó ácido
5 7-[2-(2- α -fenil- α -(1-metiltetrazol-5-il-tio)-ace-
tamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-7-cefalos-
poránico como sustancia sólida de color crema.

IR (KBr) : lactama - CO : 1776 cm^{-1}

CD : R_f 0,50 (n-BuOH : H_2O : ácido acético glacial : eta-
nol = 20:4:3:3)

10 Ejemplo 160

Según el modo de trabajo descrito en el ejemplo
precedente, cuando se utiliza 2-mercapto-5-metil-1,3,4-oxa-
diazol se obtiene ácido 7-[2-(2- α -fenil- α -(5-metil-
-1,3,4-oxadiazol-2-il-tio)-acetamido-tiazol-4-il)-2-sin-
15 -metoximinoacetamido]-7-cefalosporánico como sustancia sólida
da incolora.

IR (KBr) : lactama - CO : 1779 cm^{-1}

CD : R_f 0,69 (n-BuOH : H_2O : ácido acético glacial : eta-
nol = 10:4:3:3)

20 Ejemplo 161

Según el modo de trabajo descrito en el Ejemplo 159
cuando se utiliza 3-hidroxi-6-mercaptopiridazina se obtiene
ácido 7-[2-(2- α -fenil- α -(3-hidroxi-piridazin-6-il-tio)-
-acetamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximinoacetamido]-7-cefa-
25 losporánico como sustancia sólida de color beige.

- 1 IR (KBr) : lactama - CO : 1779 cm^{-1}
CD : R_f 0,69 (agente eluyente como en el ejemplo precedente)

Ejemplo 162

- 5 Acido 7-[2-(2-amino-1,2,4-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoaceta-
mido]-3-(1-metil-tetrazol-2-il-tiometil)- Δ 3-cefem-4-car-
boxílico.

a) Acilación

- 10 A una solución de 14,5 g de ácido 2-(2-trifenil-
metilaminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoacético en 110
ml de cloruro de metileno absoluto se añade la solución de
2,88 g de dicitclohexilcarbodiimida en 25 ml de cloruro de
metileno absoluto, se sigue agitando durante 2 horas a la
temperatura ambiente, y la dicitclohexilurea precipitada se
separa por filtración.

- 15 El filtrado enfriado a 5° fue mezclado en porcio-
nes con una solución de 3,73 g de ácido 7-amino-3-(1-metil-
-tetrazol-2-il-tiometil)- Δ 3-cefem-4-carboxílico en 50 ml
de cloruro de metileno absoluto y 7,1 g de trietilamina,
se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente y se
20 mezcló a continuación a 0° con 100 ml de agua. Tras acidi-
ficar a pH 1 se agitó durante 10 minutos, se filtró, y la
fase orgánica se separó, se secó y se concentró.

b) Destritilación, purificación

- 25 18,0 g del residuo antedicho fueron incorporados
a 60° en 70 ml de un ácido fórmico al 50%, se agitó duran-

1 te 2 horas y a continuación se separó por filtración el tri-
fenilcarbinol precipitado. El filtrado fue mezclado con car-
bón activo, filtrado y concentrado. El residuo proporcionó
al triturar con agua un producto de color crema. Después
5 del secado, la sustancia se disolvió a 40° en 150 ml de
acetona, se filtró y el filtrado se mezcló con una solución
de 3,2 g de acetato de sodio en 130 ml de agua. Resulta
una sustancia sólida de color crema de la sal sódica del
ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-acético,
10 que es filtrada con succión y desechada. A continuación,
el filtrado es acidificado con HCl 2 n a pH 2 y se separan
por filtración y secan los cristales de color crema del
ácido 7- \int 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoaceta-
mido \int -3-(1-metil-tetrazol-2-il-tiometil- Δ 3-cefem-4-car-
15 boxílico.

IR : lactama - CO 1770 cm⁻¹

CD: R_f 0,35 (n-BuOH : H₂O : ácido acético glacial : eta-
nol = 20:4:3:3)

Ejemplo 163

20 Acido 7- \int 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-aceta-
mido \int -cefalosporánico.

a) Acilación

Una solución de 27,3 g de ácido 2-(2-trifenilme-
tilaminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-acético en 250 ml
25 de cloruro de metileno es mezclada con 5,45 g de diciclohe-

1 xilcarbodiimida en 50 ml de cloruro de metileno. Tras 2½
horas la dicitclohexilurea precipitada es filtrada con suc-
ción. El filtrado con el anhídrido simétrico es enfriado
a 5° con exclusión de la humedad y es mezclado gota a gota
5 con agitación con una solución de 6,0 g de ácido 7-aminoce-
falosporánico en 100 ml de cloruro de metileno y 8 g de
trietilamina. Tras terminarse la adición se agita durante
4 horas a la temperatura ambiente, a continuación se mezcla
10 con 80 ml de agua y se acidifica con HCl 2 n a pH 2,5. La
mezcla de reacción es filtrada, la fase orgánica es separa-
da, lavada a neutralidad y tras el secado es concentrada
sobre Na₂SO₄. Se obtiene una sustancia sólida, consistente
en el ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-ben-
ciloximinoacético y el ácido 7-[2-(2-trifenilmetilamino-
15 tiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoacetamido]-7-cefalosporáni-
co.

b) Destritilación

23,6 g de la mezcla antedicha fueron disueltos
en 60 ml de dioxano, diluidos en porciones con 118 ml de
20 éter y a continuación mezclados con 3,5 ml de dietilamina.
Tras 1 hora se filtra con succión la sal de dietilamina del
ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloxi-
minoacético de punto de fusión 188-189°C.

El filtrado es concentrado hasta sequedad, el re-
25 siduo es digerido con éter y la sustancia sólida obtenida

1 es incorporada en 70 ml de ácido fórmico al 50%. Después
de 1 1/4 horas a 60° se separa por filtración con succión
del trifenilcarbinol formado, el filtrado se concentra y
5 el producto de reacción remanente es agitado con 200 ml
de agua. La sustancia sólida obtenida es aislada, secada,
y con 250 ml de éter se elimina el trifenilcarbinol res-
tante. Después de nueva filtración se obtiene el ácido
7- \int 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-acetamido \int -
cefalosporánico como sustancia sólida de color crema, pun-
to de fusión 270°;
10 IR (KBr) : lactama-CO : 1773 cm⁻¹
CD - R_F 0,35 (20 ml n-butanol, 4 ml H₂O, 3 ml C₂H₅OH, 3 ml
ácido acético glacial)

Ejemplo 164

15 Acido 7- \int 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-fenoximinoacetami-
do \int -cefalosporánico.

a) Acilación

Una solución de 3,6 g de 2-(2-trifenilmetilamino-
-tiazol-4-il)-2-sin-fenoximinoacético en 40 ml de cloruro
de metileno absoluto es mezclada a 0° con 1 g de dicitclo-
20 hexilcarbodiimida, es agitada posteriormente durante 3 ho-
ras a la temperatura ambiente, separándose la dicitclohexil-
tiourea. A esta suspensión se añadió gota a gota a 0° una
solución de 950 mg de ácido 7-aminocefalosporánico en 20
ml de cloruro de metileno y 1,1 g de trietilamina. La mez-
cla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°, se dejó en

25

03038

1 reposo a continuación durante 16 horas a la temperatura ambiente, hasta que hubo sido filtrada la dicitclohexilurea. El filtrado se mezcló con 200 ml de agua, se acidificó a
5 pH 2 con HCl 2 n y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo todavía 3 veces más con cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas. El disolvente se eliminó y el residuo se trituró con éter. Queda una sustancia sólida de color crema de punto de fusión 145-150°C con descomposición, que fué identificada como ácido 7- γ -2-
10 -(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-fenoximinoacetamido γ -cefalosporánico.

b) Destritilación y purificación

2,3 g del compuesto tritilado fueron incorporados en 10 ml de un ácido fórmico al 50%, calentados durante 1
15 hora a 60°, y a continuación el trifenilcarbinol precipitado fue eliminado. El filtrado fue concentrado hasta sequedad, y el residuo fue triturado con éter. Se aísla una sustancia sólida, que es disuelta en bicarbonato acuoso, es clarificada con adición de carbón activo y a continuación
20 es precipitada de nuevo con HCl 2 n.

Se aísla el ácido 7- γ -2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-fenoximinoacetamido γ -cefalosporánico como cristales de color beige de punto de fusión >250°.

IR (KBr) lactama - CO : 1770 cm⁻¹

25 CD : R_f 0,54 (n-BuOH, H₂O : ácido acético glacial : eta-

1 nol = 10:4:3:3)

Preparación del compuesto de partida para los ejemplos 162 y 163.

5 a) Ester etílico de ácido 2-sin-benciloximinoacetaminoacetacético.

10 A una solución de 23,5 g de éster etílico de ácido 2-sin-oximinoacetacético en 120 ml de acetona se incorporan con agitación a 15° 30,5 g de carbonato de potasio, y a continuación la mezcla de reacción se mezcla gota a gota con 25,6 g de bromuro de bencilo, se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas, y a continuación se mantiene sin agitación durante 16 horas. Las sustancias sólidas son separadas por filtración, y la solución es concentrada hasta sequedad. El aceite remanente es calentado a 80° en vacío (0,05 mm) para la eliminación de bromuro de bencilo en exceso y a continuación el residuo es mezclado con 5% de solución de bicarbonato de sodio, después de enfriamiento, y es extraído con éter, La fase etérea es lavada dos veces con agua, secada con Na_2SO_4 y a continuación concentrada.

15 Queda un aceite de color amarillo pálido del éster etílico de ácido 2-sin-benciloximino-acetoacético. (Cromatograma en capa delgada (CD) en CHCl_3 /acetato de etilo = 20:1 : Rf 0,74).

20 b) Ester etílico de ácido 2-sin-benciloximino-4-bromoacetacético

25 acético

03038

1 Una solución de 12,5 g de éster etílico de ácido
2-sin-benciloximino-acetoacético en 80 ml de cloruro de me-
tileno absoluto es mezclada con 150 mg de ácido toluenosul-
fónico y a continuación es mezclada con aproximadamente 2
5 g de los necesarios 8 g de bromo a la temperatura ambiente.
Al agitar posteriormente se decolora la solución, primera-
mente de color pardo oscuro. A continuación el bromo restan-
te es añadido gota a gota. Tras haberse terminado la adi-
ción se sigue agitando a la temperatura ambiente durante
10 $\frac{1}{2}$ horas, la mezcla de reacción es enfriada a 0°C y lavada
con solución al 10% de bicarbonato de sodio.

La fase orgánica es separada, secada sobre Na_2SO_4
concentrada y el aceite remanente es recristalizado en ci-
clohexano. Se obtiene éster etílico de ácido 2-sin-bencilo-
15 ximino-4-bromo-acetoacético como cristales incoloros de
punto de fusión 66-68°.

c) Ester etílico de ácido 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-
-benciloximino-acético.

A una solución de 2,66 g de tiourea en 50 ml
20 de etanol al 40% se añade gota a gota a la temperatura am-
biente en el espacio de 20 minutos una solución de 11,8 g
de éster etílico de ácido 2-sin-benciloximino-4-bromoaceto-
acético en 60 ml de etanol (98%) y 40 ml de acetona. La
mezcla de reacción es agitada posteriormente durante 2 ho-
25 ras a 25°, a continuación es concentrada hasta la separa-

1 ción del producto final por cristalización, y los cristales
obtenidos son aislados. El producto es disuelto en caliente
en etanol al 50%, a continuación es ajustado el pH a 7 con
amoníaco acuoso. Los cristales de color crema precipitados
5 son aislados, lavados con 40% de etanol y con diisopropil-
éter, y secados. Se obtiene el éster etílico de ácido 2-(2-
-aminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-acético de punto de
fusión 135-138°C como cristales casi incoloros.

d) Ester etílico de ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-
10 -il)-2-sin-benciloximino-acético.

A una solución de 18,3 g de éster etílico de áci-
do 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoacético en
125 ml de CH_2Cl_2 absoluto y 25 ml de dimetilformamida se
agregan a -15° 6,7 g de trietilamina, a continuación se en-
15 fría a -35°, se incorporan en porciones 17,5 g de trifenil-
clorometano, se agita posteriormente durante 1 hora a -30°
y a continuación durante 3 horas a la temperatura ambiente.

La solución de reacción es enfriada seguidamente
a 0°, lavada varias veces con HCl 2 n y finalmente con agua,
20 la fase orgánica es aislada, secada sobre Na_2SO_4 y el di-
solvente es eliminado. Se obtiene el éster etílico de ácido
2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-
-acético como sustancia sólida de color crema. (Cromatogra-
fía en capa delgada en CHCl_3 /acetato de etilo 1:1- R_f 0,98,
25 material de partida R_f 0,63), que es hecha reaccionar ulte-

1 riormente sin purificación adicional.

e) Sal sódica del ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoacético.

5 El éster etílico de ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoacético obtenido es disuelto a 60° en una mezcla de 230 ml de etanol y 40 ml de dioxano, son mezclados con una solución de 3 g de NaOH en 45 ml de agua y calentados a reflujo durante 2 horas. A continuación la mezcla de reacción es concentrada ampliamente, 10 el residuo es mezclado con 350 ml de agua y se aísla la sal sódica del ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-acético como sustancia sólida incolora de punto de fusión 257 - 258°C (con descomposición).

15 f) Acido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximino-acético.

20 La sal sódica obtenida del ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-benciloximinoacético es suspendida en 250 ml de cloruro de metileno y agitada a 5° con 50 ml de ácido clorhídrico 2 n, formándose el ácido, que es bien soluble en CH_2Cl_2 .

25 La fase orgánica es aislada, secada con sulfato de sodio y el disolvente es eliminado. El residuo es mezclado con ciclohexano, formándose una sustancia sólida casi incolora, que es aislada y lavada con diisopropiléter. Se obtiene el ácido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-

1 -benciloximinoacético como sustancia sólida amorfa, que en el cromatograma en capa delgada (CD) en $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 6:1 manifiesta un valor R_f de 0,21.

5 Preparación del compuesto de partida para el ejemplo 164

a) Ester etílico de ácido bromoacetoglixílico

10 120 g de éster etílico de ácido acetoglixílico son disueltos en 700 ml de cloruro de metileno y a 5° se hacen reaccionar con una solución de 146 g de bromo en 200 ml de cloruro de metileno en el espacio de 1 hora.

Después de la decoloración de la solución el disolvente fue eliminado y el aceite remanente fue hecho reaccionar sin purificación adicional.

b) Ester etílico de ácido 2-amino-tiazol-4-il-glixílico

15 Una solución de 66 g de tiourea en 450 ml de agua y 450 ml de etanol son mezclados a 5° gota a gota con 195 g de éster etílico de ácido bromoacetilglixílico, después del término de la adición se agitan durante 30 minutos a la temperatura ambiente y durante 30 minutos a 50°C y a continuación se filtra la mezcla de reacción obtenida tras haberse mezclado con carbón activo. El filtrado es llevado a pH 7 por adición de solución de bicarbonato de sodio, separándose por cristalización el éster etílico de ácido 2-amino-tiazol-4-il-glixílico en forma de cristales de punto de fusión 147°.

20

25

1 c) Ester etílico de ácido 2-trifenilmetilamino-tiazol-4-
-il-glioxílico

5 Una solución de 90 g de éster etílico de ácido 2-amino-tiazol-4-il-glioxílico en 225 ml de dimetilformamida y 375 ml de CH_2Cl_2 es mezclada a -15° con 27 g de trietilamina y a continuación a -30° con 75 g de trifenilclorometano. Después de 15 minutos a -30° se agita sin baño de refrigeración durante 3 horas, la mezcla de reacción
10 obtenida se mezcla con 500 ml de CH_2Cl_2 , se lava con 300 ml de HCl 1 n y a continuación dos veces con 200 ml de agua, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora. Queda un aceite, que es utilizado para las
15 ulteriores reacciones sin previa purificación.

d) Acido 2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il-glioxílico

15 Una solución de 156 g de éster etílico de ácido 2-trifenil-metilamino-tiazol-4-il-glioxílico bruto en 150 ml de metanol es mezclada con una solución de 14,8 g de NaOH en 370 ml de metanol, es puesta en ebullición a reflujo durante 5 minutos, separándose por cristalización
20 la sal sódica del ácido 2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il-glioxílico.

25 La sal sódica obtenida es suspendida en 380 ml de agua y mezclada con vigorosa agitación con 76 ml de HCl 2 n. Después de 15 minutos el precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y secado.

1 Se obtiene el ácido 2-trifenilmetilamino-tiazol-
-4-il-glioxílico como cristales de color amarillo de punto
de fusión 163-165° (con descomposición).

5 e) Acido 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-fenoxi-
minoacético

10 En una solución de 450 ml de ácido acético gla-
cial y 90 ml de agua se incorporan 30 g de ácido trifeni-
lmetilamino-tiazol-4-il-glioxílico y se mezcla a 15° con 8
g de O-fenilhidroxilamina. La mezcla de reacción se vuelve
15 primeramente transparente, y a continuación se inicia la
cristalización de la oxima. Después de 15 minutos se agre-
gan con agitación 200 ml de agua a 10-15°. Los cristales
precipitados son filtrados con succión, extraídos por agi-
tación con acetona y nuevamente filtrados. Se aísla el áci-
do 2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-sin-fenoximino-
acético de punto de fusión 141-143° (con descomposición)
en forma de una sustancia sólida incolora.

Ejemplo 165

20 Acido 7- \sqrt 2-(2-propionamido-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-
-acetamido \sqrt -cefalosporánico

25 4,0 g de ácido 2-(2-propionilamido-tiazol-4-il)-
-2-sin-metoximinoacético (punto de fusión 192°C; preparado
por reacción del éster etílico de ácido 2-(2-amino-tiazol-
-4-il)-2-sin-metoximino-acético con cloruro de ácido pro-
piónico y subsiguiente saponificación) son disueltos en 50

1 ml de cloruro de metileno y 5 ml de dimetilformamida y en-
 friados a -5°C . Tras añadirse 3,2 g de dicitclohexilcarbo-
 diimida la mezcla es agitada durante 30 minutos enfriando
 con hielo y durante 30 minutos a la temperatura ambiente.
 5 Después de filtrar con succión la dicitclohexilurea, se en-
 fría el filtrado a -5°C y se agrega una solución de 4,3 g
 de ácido 7-aminocefalosporánico y 2,2 ml de trietilamina
 en 50 ml de cloruro de metileno. Se deja calentar la carga
 a la temperatura ambiente y se agita posteriormente duran-
 10 te 3 horas. La fase en cloruro de metileno es extraída con
 agua, la fase acuosa es separada y enfriando con ácido
 clorhídrico 2 n es acidificada a pH 2,5. El precipitado re-
 sultante es filtrado con succión, agitado con etanol y se-
 cado. El compuesto del título así obtenido está ligeramen-
 15 te coloreado de amarillo.

Valor R_f : 0,39 (n-BuOH : H_2O : etanol : ácido acético gla-
 cial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : lactama - CO : 1770 cm^{-1}

Ejemplo 166

20 Acido 7-[2-(2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-
-tiazol-4-il)-2-metoximino-acetamido]-7-cefalosporánico.

De manera análoga a como en el Ejemplo 165 se ob-
 tiene, a partir de ácido 2-(2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-
 -carbonilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético, se ob-
 25 tiene el compuesto del título arriba designado como sustan-

1 cia incolora.

Valor R_f : 0,24 (n-BuOH : H₂O : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) lactama-CO : 1770 cm⁻¹

5 La sustancia de partida necesaria para el ejemplo 166 es preparada del siguiente modo:

a) Ester etílico de ácido 2-(2-(3-acetil-2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-tiazol-4-il)-2-metoximino-acético

10 15,6 g de éster etílico de ácido 2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético son disueltos en 400 ml de cloruro de metileno, enfriados a -10°C y mezclados con 10,8 ml de trietilamina. Luego, durante 10 minutos, se añaden gota a gota 12,2 g de cloruro de 3-acetil-2-oxo-

15 imidazolidin-1-carbonilo y se agita posteriormente durante tres horas a la temperatura ambiente. A continuación se extrae por agitación dos veces con agua y dos veces con ácido clorhídrico diluido, se seca y se concentra en vacío. El residuo es solidificado por adición de diisopropil-

20 éter y es recristalizado en etanol. Punto de fusión 186-188°C.

b) Acido 2-(2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-carbonilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético.

25 7,6 g del éster obtenido según a) son calentados a 40-45°C durante 4 horas con agitación en 50 ml de etanol

1 y 50 ml de lejía de sosa 1 n. Después del enfriamiento se
acidifica con ácido acético y se concentra hasta sequedad
por evaporación en vacío. El residuo es extraído por ebu-
llición con 500 ml de etanol y filtrado con succión. Punto
5 de fusión $> 280^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 167

Ácido 7-amino-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-
-3-en-4-carboxílico dihidratado.

2,7 g (0,01 moles) de ácido 7-aminocefalosporáni-
10 co son disueltos con la cantidad necesaria de bicarbonato
de sodio en 50 ml de agua. Se añaden 1,7 g (0,013 moles)
de 4,6-diamino-2-mercapto-pirimidina y la cantidad equiva-
lente de bicarbonato de sodio y la solución de reacción se
calienta con agitación y manteniendo constante el valor de
15 pH (pH = 7) durante 4 horas a 60°C . Se deja enfriar, se se-
para por filtración del material no disuelto y se concen-
tra el filtrado en vacío a 30°C hasta la mitad de su volú-
men. La solución acuosa remanente es extraída varias veces
con acetato de etilo y la fase acuosa es ajustada a un pH
20 de 2 con ácido clorhídrico 2 n. El precipitado es separado
por filtración, lavado con agua hasta quedar libre de clo-
ruros y secado en vacío a 37°C sobre hidróxido de potasio.
Se obtienen 1,61 g del compuesto del título.

R_f : 0,27 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

25 IR (KBr): 1745 cm^{-1} (banda de β -lactama)

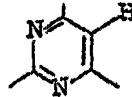
1 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^1 = 3,53$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 4,7 - 5,0$ ppm (m, 2H, 6-CH- + 7-CH-)

5

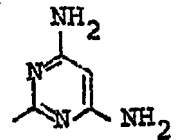
$\delta^1 = 5,07$ ppm (s, 1H,



$\delta^1 = 6,08$ ppm (ancho, 2H, 7-NH₂)

10

$\delta^1 = 6,68$ ppm (s, ancho, 4H,



Análisis elemental para C₁₂H₁₄N₆O₃S₂ · 2 H₂O

Calculado: C 36,9% H 4,7% N 21,5% O 20,5% S 16,4%

15

Encontrado: C 36,4% H 4,5% N 19,8% O 19,6% S 15,5%

Ejemplo 168

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-2-tiometil)-cef-3-
-en-4-carboxílico.

20

3,45 g (8 milimoles) de ácido 2-sin-metoximino-
-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acético en 20 ml de cloro-
formo se añaden gota a gota a una solución enfriada a +
5°C de 1 g (4,7 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida en
10 ml de cloroformo. Después de agitar durante una hora y
media a la temperatura ambiente se separa la dicitclohexil-

25

03038

1 urea precipitada.

5 Al producto filtrado enfriado a -10°C se añade
gota a gota con agitación una solución de 1,56 g (4 mili-
moles) de ácido 7-amino-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tio-
metil)-cef-3-em-4-carboxílico y 1,4 ml (10 milimoles) de
10 trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno. Tras agitar
durante tres horas a la temperatura ambiente, la solución
es lavada con 10 ml de HCl 1 n y luego con 10 ml de agua,
es secada, filtrada y el disolvente es evaporado hasta se-
quedad. El producto bruto (4,7 g) es purificado por cromatografía
15 en columna sobre 500 g de gel de sílice. Como
agente eluyente sirve acetona acuosa al 10%. Se aislan
1,42 g de ácido 7- β -[2-sin-metoxiamino-2-(2-trietilamino-
-tiazol-4-il)-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-tiometil)-cef-
3-em-4-carboxílico.

20 Este es disuelto en 10 ml de ácido fórmico al
80% y calentado durante 30 minutos a 55°C . Se deja enfriar,
se diluye con 10 ml de agua y se separa por filtración con
succión del trifenilcarbinol. El filtrado es concentrado
hasta sequedad, y el residuo es triturado con acetato de
etilo. Se aislan 615 mg del compuesto del título. El pro-
ducto es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 85.

Ejemplo 169

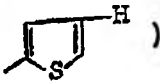
25 Acido 7-amino-3-[2-(tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tio-
metil]-cef-3-em-4-carboxílico.

1 5,4 g (0,02 moles) de ácido 7-aminocefalosporá-
nico son disueltos con la cantidad necesaria de bicarbona-
to de sodio en 100 ml de agua. Se añaden 4,76 g (0,026 mo-
les) de 5-mercapto-2-(tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol y la can-
5 tidad equivalente de bicarbonato de sodio y la solución
de reacción se calienta durante 3 horas a 55-60°C. Se deja
enfriar, la solución de reacción se extrae varias veces
con acetato de etilo y la fase acuosa se acidifica con
ácido clorhídrico 2 n. Se aislan 3 g de producto bruto.

10 Este es disuelto en solución 1 n de bicarbonato
de sodio, es acidificado con ácido clorhídrico 2 n hasta
ligero enturbiamiento y extraído varias veces con acetato
de etilo. Los extractos orgánicos son desechados y la so-
lución acuosa es ajustada a un valor de pH de 2 con ácido
15 clorhídrico 2 n. El precipitado es separado por filtración,
lavado con agua hasta quedar libre de cloruros y secado
en vacío sobre hidróxido de potasio a 37°C. Se obtienen
2,51 g del compuesto del título

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

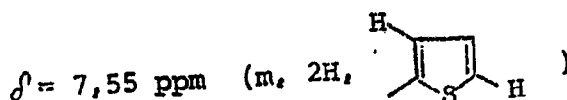
20

$\delta = 3,60$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta = 4,16$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta = 4,80$ ppm (m, 2H, 6-CH- + 7-CH-)
 $\delta = 7,10$ ppm (t, 1H, )

25

03038

1



5

Análisis elemental para $C_{14}H_{13}N_5O_3S_3$

Calculado: C 42,5% H 3,3% N 17,7% O 12,2% S 24,3%

Encontrado: C 39,1% H 3,4% N 15,9% O 10,7% S 21,0%

Ejemplo 170

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 168, con empleo de 1,5 g (4 milimoles) de ácido 7-amino-3-[2-(tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico. Se aislan 625 mg del compuesto del título. El producto es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 33.

Ejemplo 171

20

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 0,95 g (5 milimoles) de 5-carboximetil-2-mercapto-4-metil-1,3-tiazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 6 horas. Se aislan 1,3 g del compuesto del título.

1 R_f : 0,34 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1755 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

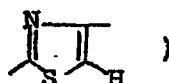
5

$\delta^b = 2,23$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)

$\delta^b = 3,73$ ppm (s, 2H, = C-CH₂-COO-)

$\delta^b = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

10

$\delta^b = 6,73$ ppm (s, 1H, )

$\delta^b = 7,17$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^b = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 172

Ácido 7- β -amino-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-am-4-carboxílico.

20

2,7 g (0,01 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico y 1,9 g (0,01 moles) de 5-carboximetil-2-mercapto-4-metil-1,3-tiazol son suspendidos en 250 ml de agua. Se añade a esto una cantidad tal de bicarbonato de sodio que resulta una solución transparente. La solución de reacción es calentada a 50°C durante 4 horas manteniendo constante el valor del pH alrededor del punto neutro. Se deja enfriar, la solución se extrae varias veces con acetato

25

1 de etilo y la fase acuosa se ajusta con HCl 2 n a un valor
de pH de 2. El precipitado es filtrado con succión, lavado
varias veces con alcohol y éter, y secado. Se obtienen 3,7
5 (con descomposición)

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta = 2,17$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)

$\delta = 3,52$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

10 $\delta = 3,68$ ppm (s, 2H, = C-CH₂-COO-)

$\delta = 4,31$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta = 4,80$ ppm (m, 2H, 6-CH- + 7-CH-)

Ejemplo 173

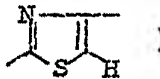
15 Acido 7- β -[2-sin-etoximino-2-(2-amino-tiazol-4-il)-ace-
tamido 7-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiome-
til)-cef-3-em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 168 con empleo de 3,7 g (8 mi-
limoles) de ácido 2-sin-etoximino-2-(2-tritilamino-tiazol-
20 -4-il)-acético y 1,6 g (4 milimoles) de ácido 7-amino-3-
-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-
-em-4-carboxílico. Se obtienen 584 mg del compuesto del
título de punto de fusión 200°C (con descomposición).

R_f: 0,29 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-
25 cial = 10 : 4 : 3 : 3)

1 IR (KBr): 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

5 $\delta^1 = 1,23\text{ ppm}$ (t, 3H, = N-O-C-CH₃)
 $\delta^1 = 2,23\text{ ppm}$ (s, 3H, = C-CH₃)
 $\delta^1 = 3,73\text{ ppm}$ (s, 2H, -CH₂-COO-)
 $\delta^1 = 4,10\text{ ppm}$ (q, 2H, = N-O-CH₂-C-)
 $\delta^1 = 5,11\text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)
 10 $\delta^1 = 5,73\text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta^1 = 6,72\text{ ppm}$ (s, 1H, )
 $\delta^1 = 7,15\text{ ppm}$ (s, ancho, 2H, -NH₂)
 $\delta^1 = 9,50\text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 174

Ácido 7- β -[2-etoximino-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 370 mg de ácido 7- β -[2-etoximino-(2-amino-tiazol-4-il)-acetamido]-3-cefalosporánico que se había obtenido según el ejemplo 51, y 154 mg de 2-carboximetil-5-mercapto-4-metil-1,3-tiazol. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 8 horas.

25

Se aislan 120 mg del compuesto del título. El producto es

03038

1 idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 173.

Ejemplo 175

Ácido 7-β-[2-(2-alilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-
-acetamido 7-cefalosporánico

5 Según el ejemplo 168 con empleo de 1,69 g (7 milimoles) de ácido 2-(2-alilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético y 956 mg (3,5 milimoles) de ácido 7-amino-cefalosporánico. Se obtienen 572 mg del compuesto del título de punto de fusión 165-170° (con descomposición).

10 R_f : 0,45 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1775 cm^{-1} (banda de β-lactama)
1730 cm^{-1} (banda de acetato)

RMN (δ_C - DMSO, 60 MHz)

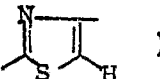
15


$\delta^1 = 2,05$ ppm (s, 3H, -O-CO-CH₃)

$\delta^1 = 3,88$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,0 - 6,3$ ppm (m, 5H, H₂C = CH-C- + 6-CH- + 7-CH-)

20

$\delta^1 = 6,8$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,93$ ppm (t, 1H, )

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

1 Ejemplo 176

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(benzoxazol-2-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 544 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-benzoxazol. La solución de reacción es calentada a 60°C, durante 5,5 horas. Se obtienen 747 mg del compuesto del título.

R_f : 0,54 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

10 IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)


δ = 3,69 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

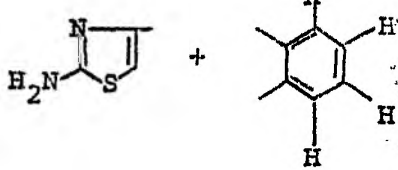
δ = 3,85 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

15 δ = 4,45 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

δ = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,75 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,71 ppm (s, 1H, )

20 δ = 7,0 - 7,9 ppm (m, 6H, 

δ = 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

03038

1 Ejemplo 177

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[4-amino-pirazolo(3,4-d)pirimidin-6-il-tione-til]-cef-3-em-4-carboxílico.

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 601 mg (3,6 milimoles) de 4-amino-6-mercapto-pirazolo (3,4-d)pirimidina. La solución de reacción es calentada a 60-65°C durante 15 horas. Se aislan 1,02 g del compuesto del título.

R_f: 0,29 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

10 IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

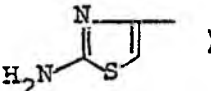
RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

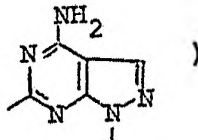
$\delta^1 = 3,80$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

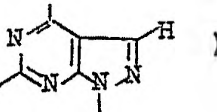
$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 $\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, ancho, 2H, )

20 $\delta^1 = 7,64$ ppm (s, ancho, 2H, )

$\delta^1 = 7,97$ ppm (s, ancho, 1H, )

25 $\delta^1 = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1 Ejemplo 178

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(6-metiltio-piridazin-3-il-tiometil)-cef-3-em-
-4-carboxílico.


5 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 mili-
 moles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-meto-
 ximino-acetamido 7-cefalosporánico y 0,87 g (5 milimoles)
 de 3-mercapto-6-metiltio-piridazina. Se aislan 0,4 g del
 compuesto del título.

10 R_f : 0,44 (n-butanol: agua : ácido acético glacial : eta-
 nol = 10 : 4 : 3 : 3)

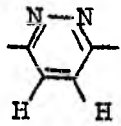
IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 50 MHz)

15 $\delta^1 = 3,8$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, ancho., 2H, -NH₂)

20 $\delta^1 = 7,43$ ppm (s, 2H, )

$\delta^1 = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

07038

1 Ejemplo 179

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(6-carboxi-4-hidroxi-pirimidin-2-il-tiometil)-
-cef-3-em-4-carboxílico.

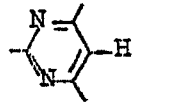
5 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 mili-
 moles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-meto-
 ximino-acetamido 7-cefalosporánico y 0,95 g (5,5 milimoles)
 de 6-carboxi-4-hidroxi-2-mercapto-pirimidina. La solución
 de reacción es calentada a 55°C durante 5 horas. El produc-
 10 to bruto aislado es agitado en etanol, es filtrado y el di-
 solvente es evaporado. Se obtienen 0,65 g del compuesto
 del título.

R_f: 0,49 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-
 cial = 10 : 4 : 3 : 3)

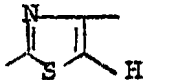
15 IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz

$\delta^1 = 3,9$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 6,56$ ppm (s, 1H, )

20

$\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

07038

1 Ejemplo 180

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(2-amino-6-hidroxi-pirimidin-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

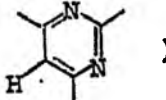
5 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 0,78 g (5 milimoles) de 2-amino-6-hidroxi-4-mercapto-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 55°C. durante 5 horas. Se aislan 10 0,94 g del compuesto del título.

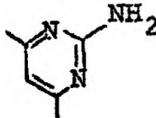
R_f: 0,55 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)


IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

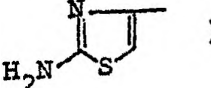
RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

15 $\delta^1 = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,4$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 6,6$ ppm (s, ancho, 2H, )

20 $\delta^1 = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, ancho, 2H, )

25

07038

1 $\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 181

5 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(4-amino-5-carboxi-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

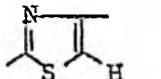
10 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 0,86 g (5 milimoles) de 4-amino-5-carboxi-2-mercapto-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 55°C durante 5 horas. El producto bruto es agitado con etanol, separado por filtración del material no disuelto, y el disolvente se evapora. Se obtienen 0,9 g del compuesto del título.

15 R_f : 0,58 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

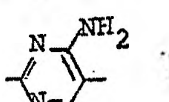
IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

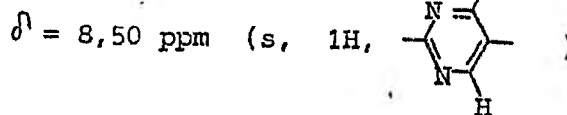
20 $\delta = 3,82$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

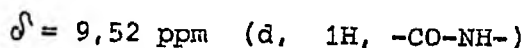
$\delta = 7,15$ ppm (s, ancho 2H, )

25 $\delta = 7,93$ ppm (s, ancho, 2H, )

1



5

Ejemplo 182

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-
-3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-cefalosporánico y 0,65 g (5 milimoles) de 4-hidroxi-2-mercapto-6-metil-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 55°C durante 5 horas. Se aislaron 0,79 g del compuesto del título de punto de fusión 220-230°C. (con descomposición).

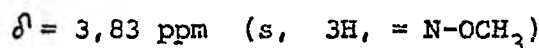
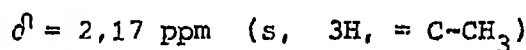
15

R_F: 0,59 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

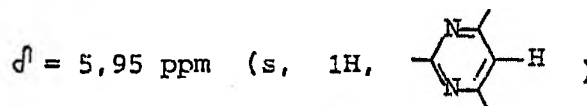
20

IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

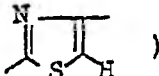


25



07038

1

$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, )

5

$\delta^1 = 7,16$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta^1 = 9,52$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Ejemplo 183

10

Ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-nitro-pirid-2-il-tioetil)-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 0,78 g (5 milimoles) de 2-mercapto-5-nitro-piridina. La solución de reacción es calentada a 55°C durante 5 horas. El producto bruto aislado es purificado por disolución en solución 1 n de bicarbonato de sodio y precipitación con HCl 2 n. Se obtienen 0,55 g del compuesto del título de punto de fusión 210°C (con descomposición).


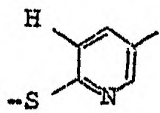
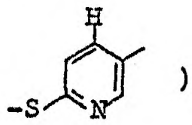
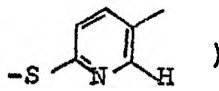
20

R_f : 0,62 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

25

- 1 = 3,82 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
- = 6,70 ppm (s, 1H, )
- = 7,13 ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)
- 5 = 7,55 ppm (m, 1H, )
- = 8,33 ppm (m, 1H, )
- 10 = 9,12 ppm (m, 1H, )
- = 9,50 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15 Ejemplo 184

Acido 7-β--/2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1,1-dioxo-1,2,4-benzotiadiazin-3-il-tiometil)-
-cef-3-em-4-carboxílico.

20 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7-β--/2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 1,07 g (5 milimoles) de 1,1-dioxo-3-mercapto-1,2,4-benzotiadiazina. La solución de reacción es calentada a 55°C durante 5,5 horas. Se ais-

25 lan 1,5 g del compuesto del título de punto de fusión 230°C (con descomposición).

07038

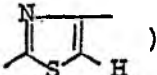
1 R_f : 0,38 (n-butanol: agua: etanol: ácido acético glacial =
10: 4 : 3: 3)

IR (KBr): 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

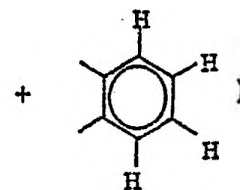
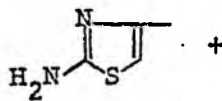
5

$\delta = 3,8 \text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 6,7 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

10

$\delta = 7,0 - 7,9 \text{ ppm}$ (m, 6H,



$\delta = 9,53 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

$\delta = 12,5 \text{ ppm}$ (s, ancho, 1H, -C-N-SO₂-)

15

Ejemplo 185

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(5-cloro-benzotiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-
20 -4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 1,01 g (5 milimoles) de 5-cloro-2-mercapto-benzotiazol en 60 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 8 horas.


1 Se aislan 0,9 g del compuesto del título.

R_f : 0,57 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

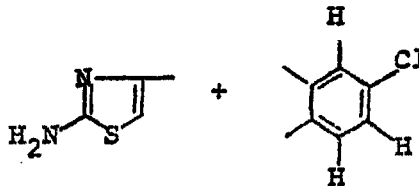
5 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

δ^H = 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ^H = 6,7 ppm (s, 1H, )

10

δ^H = 7,1 - 8,1 ppm (m, 5H,



δ^H = 9,5 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 186

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(4-metil-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-am-4-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 0,63 g de 2-mercapto-4-metil-pirimidina. La solución de reacción es calentada a 55°C durante 5 horas. Se aislan 0,45 g del compuesto del título de punto de fusión 170-180°C (con descomposición).

25

07038

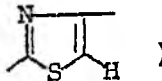
1 R_f : 0,64 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

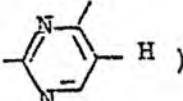
IR (KBr) : 1765 cm^{-1} (banda de β -lactama)

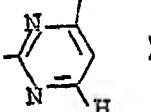
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

5 $\delta = 2,4 \text{ ppm}$ (s, 3H, = C-CH₃)

$\delta = 3,83 \text{ ppm}$ (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 6,73 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

10 $\delta = 7,08 \text{ ppm}$ (d, 1H, )

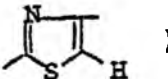
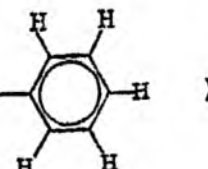
$\delta = 8,42 \text{ ppm}$ (d, 1H, )

15 $\delta = 9,53 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 187

20 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxílico.

25 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 1,1 g (5 milimoles) de 2-mercapto-5-metil-4-fenil-1,3-tiazol. La solución de reacción es calentada a 58°C durante 7 horas. Se aislan 0,8 g

- 1 del compuesto del título.
- R_f: 0,59 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)
- IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (banda de β-lactama)
- 5 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)
- δ¹ = 2,33 ppm (s, 3H, =C-CH₃)
- δ¹ = 3,8 ppm (s, 3H, =N-OCH₃)
- 10 δ¹ = 6,68 ppm (s, 1H, )
- δ¹ = 7,13 ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)
- δ¹ = 7,43 ppm (m, 5H, )
- 15 δ¹ = 9,5 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 188

20 Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxílico.

25 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-cefalosporánico y 700 mg (5,3 milimoles) de 2-mercapto-4-metil-1,3-tiazol en 80 ml de agua.

07038

1 La solución de reacción es calentada a 58°C durante 7 horas. Se aislan 800 mg del compuesto del título.

R_f: 0,45 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

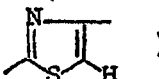
5 IR (KBr) : 1770 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

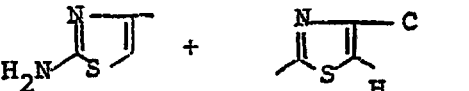
RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

= 2,33 ppm (s, 3H, = C-CH₃)

= 3,83 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

10

= 6,7 ppm (s, 1H, )

= 7,17 ppm (m, 3H, )

15

= 9,53 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 189

20

Ácido 7-β-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(pirimidin-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7-β-2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 0,65 g (5,8 milimoles)

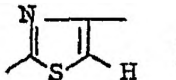
1 de 4-mercapto-pirimidina en 100 ml de agua. La solución de
reacción es calentada a 55°C durante 5 horas. Se aislan
0,82 g del compuesto del título de punto de fusión 210°C
(con descomposición).

5 R_f : 0,56 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

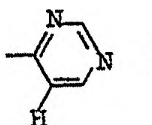
IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)


RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

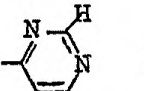
$\delta^1 = 3,8$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

10 $\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

15 $\delta^1 = 7,4$ ppm (m, 1H, )

$\delta^1 = 8,4$ ppm (d, 1H, )

20 $\delta^1 = 8,85$ ppm (d, 1H, )

$\delta^1 = 9,5$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 190

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(quinoleín-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxili-
25 co.

1 Según el ejemplo 5 con empleo de 580 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-quinoleína. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 6 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 510 mg del compuesto del título.

5 R_f : 0,51 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1)

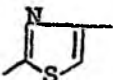
IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

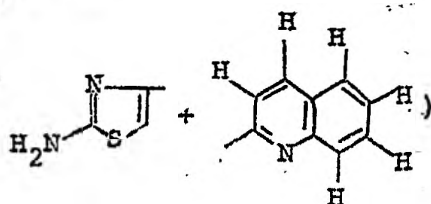
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

10 $\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 $\delta^1 = 6,67$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,1 - 8,3$ ppm (m, 8H, )

20 $\delta^1 = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 191

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(2-amino-pirimidin-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25

1

Según el ejemplo 5 con empleo de 1,9 g (4 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]- γ -cefalosporánico y 650 mg (4,5 milimoles) de 2-amino-4-mercapto-pirimidina en 80 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 50°C durante 4 horas bajo N₂. Se aislan 650 mg del compuesto del título.

5

R_f : 0,58 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1762 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

10

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

= 3,54 ppm (AB, 2-CH₂-)

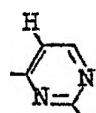
= 3,81 ppm (s, = N-OCH₃)

15


= 4,23 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

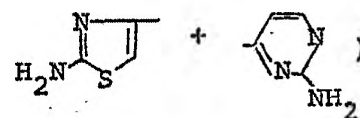
= 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)

= 5,72 ppm (q, 1H, 7-CH-)

= 6,55 ppm (d, 1H, )

20

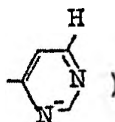
= 6,71 ppm (s, 1H, )

= 6,9 - 7,5 ppm (ancho. 4H, )

25

07038

1

 $\delta^H = 7,93$ ppm (d, 1H, $\delta^H = 9,52$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

5

Ejemplo 192

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1,3-oxazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxí-
lico.

10

Según el ejemplo 5 con empleo de 364 mg (3,6 milimoles) de 2-mercapto-1,3-oxazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4 horas. Se aislan 468 mg del compuesto del título.

R_f : 0,37 (acetato de etilo : metanol : ácido acético, glacial = 20 : 10 : 1)

15

IR (KBr) : 1766 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 -DMSO, 60 MHz)

 $\delta^H = 3,58$ ppm (AB, 2-CH₂-) $\delta^H = 3,81$ ppm (s, = N-OCH₃) $\delta^H = 4,22$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

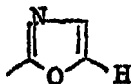
20

 $\delta^H = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-) $\delta^H = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-) $\delta^H = 6,68$ ppm (s, 1H,)


25

 $\delta^H = 7,11$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

1

$\delta = 7,21$ ppm (d, 1H, )

5

$\delta = 8,09$ ppm (d, 1H, )

$\delta = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 193

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[5-cloro-s-triazolo(4,3-a)piridin-3-il]-tiometil-7-cef-3-am-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 1,0 g (2 milimoles) de monoaceto con etanol de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 481 mg (2,6 milimoles) de 5-cloro-3-mercapto-s-triazolo(4,3-a)piridina en 60 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 2 horas. Se aislan 415 mg del compuesto del título.

20

R_f : 0,30 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr) : 1771 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta = 3,79$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta = 4,29$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

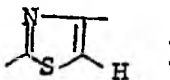
$\delta = 5,06$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,69$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

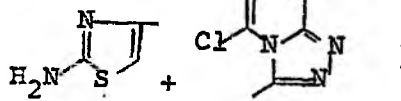
25

07038

1

$\delta = 6,70$ ppm (s, 1H, )

5

$\delta = 7,0 - 7,8$ ppm (m, 5H, )

$\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

10

Ejemplo 194

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(N,N-dietil-tiocarbamoil-tiometil)-cef-3-em-4-
-carboxílico.

15

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimo-
les) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoxi-
mino-acetamido 7-cef-3-em-4-carboxílico y 1,7 g (10 milimo-
les) de ácido N,N-dietilditiocarbámico en 80 ml de agua.

La solución de reacción es calentada a 50°C durante 5 horas.

Se aislan 500 mg del compuesto del título de punto de fu-
sión 195°C (con descomposición)

20

R


R_f: 0,38 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-
cial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr): : 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

25

07038

- 1 $\delta = 1,18$ ppm (t, 6H, -N-C-CH₃)
 $\delta = 3,51$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)
 $\delta = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
 $\delta = 4,15$ ppm (m, 6H, 3-CH₂-S- + -N-CH₂-C)
5 $\delta = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta = 5,71$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
 $\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )
10 $\delta = 7,15$ ppm (s, 2H, -NH₂)
 $\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 195

- 15 Ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(6-amino-2-hidroxi-pirimidin-4-il-tiometil)-
-cef-3-em-4-carboxílico.


- 20 Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimo-
les) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoxi-
mino-acetamido 7-cefalosporánico y 0,61 g (5,5 milimoles)
de 6-amino-2-hidroxi-4-mercapto-pirimidina en 80 ml de
agua. La solución de reacción es calentada a 50°C durante
5 horas. Se aislan 750 mg del compuesto del título.

- 25 R_f: 0,27 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-
cial = 10 : 4 : 3 : 3)

1

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

5

 $\delta = 3,79$ ppm (s, = N-OCH₃) $\delta = 5,10$ ppm (d, 6-CH-) $\delta = 5,69$ ppm (q, 7-CH-) $\delta = 6,71$ ppm (s, 1H, )

10

 $\delta = 7,14$ ppm (s, ancho., 2H, -NH₂) $\delta = 9,50$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)Ejemplo 196

15

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1-furfuril-pirimidin-6-on-4-tiometil)-cef-3- α -
-4-carboxílico

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 mili-
 moles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-meto-
 ximino-acetamido 7-cefalosporánico y 1,0 g de 1-furfuril-
 -4-mercapto-pirimidin-6-ona. La solución de reacción es
 calentada a 50°C durante 5 horas. Se aislan 0,5 g del com-
 puesto del título de punto de fusión 242°C (con descompo-
 sición).

25

R_F: 0,39 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-

cial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

Ejemplo 197

Ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(1-metil-pirimidin-6-on-4-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 2,3 g (5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(1-metil-pirimidin-6-on-4-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico y 0,7 g (5 milimoles) de 4-mercapto-1-metil-pirimidin-6-ona. La solución de reacción es calentada a 50°C durante 6 horas. Se aislan 900 mg del compuesto del título.

R_F: 0,21 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1758 cm^{-1} (banda de β -lactama)

Ejemplo 198

Ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(6-hidroxi-pirimidin-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 4,75 g (10 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(6-hidroxi-pirimidin-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico y 1,13 g (12 milimoles) de 6-hidroxi-4-mercapto-pirimidina en 150 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 50°C durante 5 horas. Se aislan 1,57 g del compuesto del título.

1 IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

Ejemplo 199

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-
-carboxílico.

5

Análogamente al ejemplo 5 a partir de 2,1 g (4,7 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 1,36 g (7,05 milimoles) de 2-mercapto-5-fenil-1,3-tiazol se obtienen 1,5 g del compuesto del título.

10

R_f: 0,59 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

15

$\delta^H = 3,75$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)

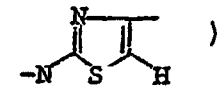
$\delta^H = 3,85$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

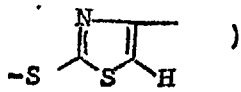
$\delta^H = 4,40$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

$\delta^H = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^H = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta^H = 6,76$ ppm (s, 1H, )

$\delta^H = 7,20$ ppm (s, 1H, )

25

$\delta^H = 9,63$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1 Ejemplo 200

Ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il-ticmetil)-cef-3-en-4-carboxílico.

5 Análogamente al ejemplo 5 a partir de 1,36 g (3 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 0,87 g (4,5 milimoles) de 3-fenil-5-mercapto-1,2,4-tiadiazol se obtienen 0,40 g del compuesto del título.

10 R_f : 0,62 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1767 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

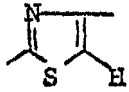
15 $\delta^a = 3,76$ ppm (AB, 2H, 2- CH_2 -)

$\delta^b = 3,86$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta^c = 4,58$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)

$\delta^d = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^e = 5,80$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 $\delta^f = 6,80$ ppm (s, 1H, )

$\delta^g = 7,21$ ppm (s, 2H, -NH₂)

$\delta^h = 9,62$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

07038

1

Ejemplo 201

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(1-alil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

5

Análogamente al ejemplo 5 a partir de 1,36 g (3 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 0,74 g (4,5 milimoles) de sal sódica de 1-alil-5-mercapto-tetrazol se obtienen 0,33 g del compuesto del título.

10

R_f: 0,48 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1762 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)


15

δ = 3,80 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 4,90 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

δ = 5,20 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ = 5,80 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,75 ppm (s, 1H, )

20

δ = 9,55 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 202

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(benzotiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25

07038

1

Análogamente al ejemplo 5 a partir de 1,36 g (3 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-cefalosporánico y 0,75 g (4,5 milimoles) de 2-mercapto-benzotiazol se obtienen 0,9 g del compuesto del título.

5

R_f: 0,58 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1765 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

10

δ = 3,74 ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)


δ = 3,85 ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

δ = 4,75 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

δ = 5,14 ppm (d, 1H, 6-CH-)

15

δ = 5,76 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ = 6,84 ppm (s, 1H, )

δ = 9,59 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20

Ejemplo 203

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(3-hidroxi-piridazin-6-il-tiometil)-cef-3-en-4-carboxílico.

25

Análogamente al ejemplo 5 a partir de 1,36 g (3

07038


1 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-me-
toximino-acetamido]-7-cefalosporánico y 0,58 g (4,5 milimo-
les) de 3-hidroxi-6-mercapto-piridazina se obtienen 1,4 g
del compuesto del título.

5 R_f : 0,28 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gla-
cial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1762 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 - DMSO, 60 MHz)

10 $\delta^1 = 3,65$ ppm (AB, 2H, 2- CH_2 -)
 $\delta^1 = 3,87$ ppm (s, 3H, = N- OCH_3)
 $\delta^1 = 4,90$ ppm (AB, 2H, 3- CH_2 -S-)
 $\delta^1 = 5,20$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^1 = 5,80$ ppm (g, 1H, 7-CH-)

15 $\delta^1 = 6,85$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^1 = 9,60$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

20 Ejemplo 204

Acido 7- β -[2-(2-metilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino]-
-acetamido]-7-cefalosporánico.

Etapa 1

25 9,0 g de N-metiltiourea son agitados a 20°C duran-
te 1 hora en 30 ml de etanol y 60 ml de agua con 25,2 g de

1 éster etílico de ácido 4-bromo-2-metoximino-acetoacético,
se enfrían a 15°C, se ajustan a pH 5,0 con solución 2 N de
NH₃ y el producto es filtrado con succión, lavado con agua
y secado. Se obtienen 5,35 g de éster etílico de ácido 2-
5 (2-metilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético de pun-
to de fusión 120-121°C.

Etapa 2

9,73 g del éster etílico de la etapa 1 son pue-
tos en ebullición durante 30 minutos con 1,76 g de NaOH en
10 75 ml de etanol. La solución es enfriada, diluida con 50
ml de éter y el producto es filtrado con succión. Se obtie-
nen 8,7 g de sal sódica de ácido 2-(2-metilamino-tiazol-4-
-il)-2-sin-metoximino-acético de punto de fusión 280° (con
descomposición).

15 R_f: 0,31 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glia-
cial = 10 : 4 : 3 : 3)

Etapa 3

8,5 g de la sal sódica de la etapa 2 son trans-
formados, en 80 ml de cloruro de metileno y 30 ml de éter
20 con 40 ml de HCl 1 n, en 4,6 g de ácido 2-(2-metilamino-
-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético.

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

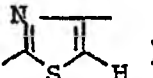
$\delta = 2,82$ ppm (s, 3H, CH₃-N)

$\delta = 3,88$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

25

07038

1

$\delta^1 = 6,90$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,68$ ppm (s, 1H, ancho, NH)

5

Etapa 4

10

3,8 g del ácido de la etapa 3 son transformados en el clorhidrato, en 20 ml de metanol con solución etanólica de KI y éter. Se obtienen 4,1 g de clorhidrato de ácido 2-(2-metilamino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético.

Etapa 5

15

2,51 g del clorhidrato de la etapa 5 son disueltos en 20 ml de dimetilformamida y se agrega una solución de 5,0 g de éster benzhidrónico de ácido 7-aminocefalosporánico en 20 ml de dimetilformamida. A 0° se agregan 2,27 g de dicitclohexilcarbodiimida, se agita posteriormente durante 1 hora a 0° y durante 2 horas a 20°, se filtra y del filtrado se separa el disolvente por destilación a 40° en vacío (bomba de aceite). El residuo es agitado con éter, mezclado a 0° con 10 ml de anisol y 10 ml de ácido trifluoroacético; es agitado ulteriormente durante 1 hora a 20° y vertido en 250 ml de éter. El producto es separado por filtración, lavado con éter, disuelto en 5 ml de etanol y precipitado con sal potásica de ácido dietilacético con

25

1 adición de 2 ml de éter. Se obtienen 1,40 g del compuesto del título en forma de sal potásica.

R_f : 0,54 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético glacial = 10 : 4 : 3 : 3)


5 IR (KBr) : 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ_6 -- DMSO, 60 MHz)

$\delta = 2,05$ ppm (s, 3H, -O-CO-CH₃)

$\delta = 2,98$ ppm (s, 3H, CH₃-N<)

10 $\delta = 3,85$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

$\delta = 6,75$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 8,00$ ppm (s, 1H, -NH-C-)

15 $\delta = 9,60$ ppm (d, 1H, -CO-NH)

Ejemplo 205

20 Acido 7- β -[2-(2-morfolino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino]-acetamido 7-cefalosporánico.

1,03 g (4 milimoles) de ácido 2-(2-morfolino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acético son disueltos en 40 ml de tetrahidrofurano. Se añaden sucesivamente, enfriando con hielo, 460 mg (4 milimoles) de N-hidroxisuccinimida y 824 mg (4 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita

25

07038

1 durante 1 hora a 0°C. La dicitclohexilurea precipitada es
separada por filtración y el filtrado es añadido gota a gota
5 ta a 0° a una solución de 956 mg (3,5 milimoles) de ácido
7-amino-cefalosporánico y 1,31 ml (10,5 milimoles) de trie-
tilamina en 50 ml de CHCl_3 . Se agita durante 5 horas a 0°
y luego se deja reposar durante 12 horas a la temperatura
ambiente. El disolvente es eliminado en vacío, el residuo
es recogido en solución al 5% de NaHCO_3 , extraído varias
10 veces con acetato de etilo y la fase acuosa es ajustada
con HCl 2 n a un valor de pH de 1,8. Se extrae varias ve-
ces con acetato de etilo, se secan los extractos sobre
 Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente. El residuo
solidifica al triturar con acetona/éter (1:1). Se obtienen
15 130 mg del compuesto del título de punto de fusión 180°C
(con descomposición).

R_f : 0,49 (n-butanol : agua : etanol : ácido acético gía-
cial = 10 : 4 : 3 : 3)

IR (KBr) : 1771 cm^{-1} (banda de β -lactama)

1725 cm^{-1} (banda de acetato)

20 Preparación del compuesto de partida para el ejemplo 205

a) ter.butilisotiocianato

25 A 137 g de tiocianato de amonio y 50 g de cloruro
de zinc divalente son disueltos en 500 ml de agua. Tras añe-
dir 139 g de cloruro de butilo terciario se deja reposar a
la temperatura ambiente durante 96 horas con ocasional agi-

1 tación. Se separa la capa orgánica y se lava con agua. Des-
pués del secado sobre CaCl_2 se agita nuevamente a fondo con
25 g de ZnCl_2 , el líquido se separa por decantación, se la-
5 va con agua y se seca sobre CaCl_2 . Se obtienen 43,6 g del
compuesto del título como aceite amarillento, que es uti-
lizado directamente para la etapa b) sin purificación adi-
cional.

b) Morfolino-tiourea

10 14 g de ter-butyl-isotiocianato son disueltos en
70 ml de éter de petróleo. Se añaden gota a gota 10,6 g de
morfolina, enfriando con hielo. El precipitado que se for-
ma es separado por filtración, lavado con éter de petróleo
y secado al aire. El producto bruto es calentado a 90-95°C
15 durante 30 minutos en 70 ml de HCl, desprendiéndose cloru-
ro de butilo terciario. La solución es mezclada con enfria-
miento con solución acuosa al 5% de NaHCO_3 . Los cristales
precipitados son filtrados con succión y secados. Se ob-
tienen 11,5 g del compuesto del título de punto de fusión
168°

20 R_f : 0,73 (tolueno : etanol = 1:1)

c) Ester etílico de ácido 2-(2-morfolino-tiazol-4-il)-2-
-sin-metoximino-acético.

25 11,4 g (78 milimoles) de morfolino-tiourea son
dispuestos previamente con 10,8 ml (78 milimoles) de trie-
tilamina en 100 ml de etanol. Enfriando con hielo y hacien-

1 do pasar a su través una débil corriente de N_2 se añaden
gota a gota 20,5 g (78 milimoles) de éster etílico de ácido
 γ -bromo- α -metoximino-acetoacético en 20 ml de etanol y
5 se agita luego durante otras 5 horas a la temperatura am-
biente. Se deja reposar durante la noche y después de eli-
minar el disolvente se obtienen 29 g del compuesto del tí-
tulo en forma de aceite amarillento, que es utilizado di-
rectamente para la etapa d) sin purificación adicional.

R_f : 0,57 (tolueno : etanol = 1 : 1)

10 d) Acido 2-(2-morfolino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acé-
tico.

24 g del aceite obtenido en la etapa c) son calen-
tados a ebullición a reflujo con NaOH 2n en etanol. El di-
solvente es separado por destilación, el residuo es recoge-
15 do en agua y extraído varias veces con éter. Tras acidifi-
car la fase acuosa con HCl 2 n se obtienen 2,4 g del com-
puesto del título de punto de fusión 132-133°C.

R_f : 0,12 (tolueno: etanol = 1:1).

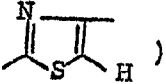
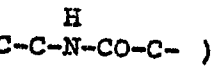
Ejemplo 206

20 Acido 7- β - γ -2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3-(1-acetamido-etil-tetrazol-5-il)-tiometil 7-cef-
-3-en-4-carboxílico.

Según el ejemplo 5 con empleo de 673 mg (3,6 mili-
moles) de 1-acetamidoetil-5-mercapto-tetrazol. La solución
25 de reacción es calentada a 65°C durante 3 horas. Se aislan

1 354 mg del compuesto del título.
 R_f : 0,32 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)
 IR (KBr) : 1766 cm^{-1} (banda de β -lactama)
 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

5 $\delta^0 = 1,72$ ppm (s, 3H, -CO-CH₃)
 $\delta^0 = 3,83$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)
 $\delta^0 = 5,09$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^0 = 5,75$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

10 $\delta^0 = 6,73$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^0 = 7,99$ ppm (t, 1H, )
 $\delta^0 = 9,54$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

15

Ejemplo 207

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-ace-
tamido 7-3- β -triazolo(4,3-a)piridin-3-il-tiometil 7-cef-
-3-en-4-carboxílico.

20

Según el ejemplo 5 con empleo de 544 mg (3,6 milimoles) de 3-mercapto-s-triazolo(4,3-a)piridina. La solución de reacción es calentada a 65°C durante 3 horas. Se aislan 620 mg del compuesto del título.

25

R_f : 0,20 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)
 IR (KBr) : 1767 cm^{-1} (banda de β -lactama)

07038

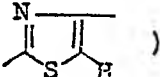
1 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^a = 3,81$ ppm (s, 3H, = N-OCH₃)

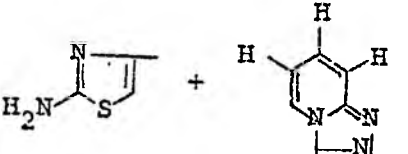
$\delta^b = 4,12$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

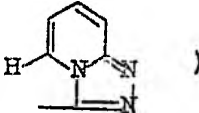
5 $\delta^c = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^d = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^e = 6,74$ ppm (s, 1H, )

10

$\delta^f = 7,0 - 8,0$ ppm (m, 5H, )

$\delta^g = 8,44$ ppm (m, 1H, )

15

$\delta^h = 9,59$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 208

20

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[s-triazolo(4,3-a)piridin-5-il-tiometil]-7-cis-3-em-4-carboxílico.

25

Según el ejemplo 5 con empleo de 544 mg (3,6 milimoles) de 5-mercapto-s-triazolo(4,3-a)piridina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 3 horas y el

1 producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 765 mg del compuesto del título.

R_f : 0,24 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

5 IR (KBr) : 1762 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

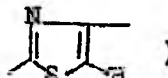
$\delta^1 = 3,65$ ppm (AB, 2- CH_2 -)

$\delta^1 = 3,81$ ppm (s, = N- OCH_3)

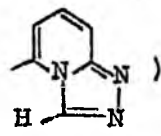
$\delta^1 = 4,04$ ppm (AE, 2H, 3- CH_2 -S-)

10 $\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,67$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,72$ ppm (s, 1H, )

15 $\delta^1 = 6,9 - 7,9$ ppm (m, 5H, )

$\delta^1 = 9,39$ ppm (s, 1H, )

20

$\delta^1 = 9,53$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 209

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-hidroxi-1,2,4-triazin-3-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25

07038

1 Según el ejemplo 5 con empleo de 465 mg (3,6 milimoles) de 5-hidroxi-3-mercapto-1,2,4-triazina. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 2,5 horas y el producto bruto aislado es purificado por trituración con acetato de etilo. Se obtienen 341 mg del compuesto del título.

5 R_p : 0,32 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)

IR (KBr) : 1757 cm^{-1} (banda de β -lactama)

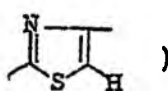
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

10 $\delta^1 = 3,85$ ppm (s, = N-OCH₃)

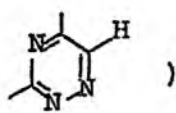
$\delta^1 = 4,69$ ppm (AB, 2-CH₂-)

$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,56$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

15 $\delta^1 = 6,73$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,17$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 7,68$ ppm (s, 1H, )

20 $\delta^1 = 9,56$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

Ejemplo 210

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido 7-3-(4,6-diamino-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

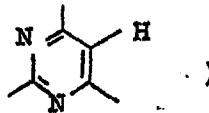
25

1 710 mg (1,53 milimoles) de sal sódica de ácido
 7-β-[-2-(2-amino-triazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-
 -cefalosporánico y 284 mg (2 milimoles) de 4,6-diamino-2-
 5 -mercapto-pirimidina son disueltos en 50 ml de agua y la
 solución es ajustada a pH = 7 con NaHCO₃ sólido. La solu-
 ción de reacción es calentada a 60°C durante 3 horas con
 10 agitación y manteniendo constante el valor del pH. Se deja
 enfriar, la solución se concentra en vacío a 35°C hasta
 10 ml y se acidifica con HCl 2 n. El precipitado es sepa-
 rado por filtración, lavado con agua hasta quedar libre
 de cloruros y es secado en vacío a 37°C sobre KOH. Se ob-
 tienen 336 mg del compuesto del título.

R_f: 0,40 (n-butanol : ácido acético glacial : agua = 3:1:1)

IR (KBr) : 1756 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

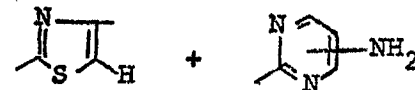
15 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ = 5,04 ppm (s, 1H, )

δ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

20 δ = 5,71 ppm (q, 1H, 7-CH-)

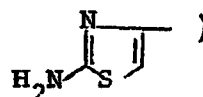
δ = 6,10 ppm (s, ancho, 2H,  NH₂)

δ = 6,64 ppm (s, ancho, 3H, )

25

07038

1.

 $\delta^a = 7,09$ ppm (s, ancho, 2H, $\delta^b = 9,37$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

5

 $\delta^c = 11,25$ ppm (s, ancho, 1H, = N-O-H)Ejemplo 211

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-oximino-acetamido]-
-3-(6-hidroxi-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tiometil)-
-cef-3-em-4-carboxílico.

15

710 mg (1,5 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-cefalosporánico y 318 mg (2 milimoles) de 6-hidroxi-3-mercapto-4-metil-5-oxo-1,2,4-triazina en 50 ml de agua. La carga de reacción manifiesta un valor de pH de 2,5 y es ajustado a pH = 7 con NaHCO₃ sólido, estableciéndose una ligera coloración de la solución de reacción. La solución es calentada a 60°C durante 3,5 horas con agitación y manteniendo constante el valor del pH. Después del enfriamiento se acidifica con HCl 2n hasta ligero enturbiamiento (pH aproximadamente 4,5) y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son desechados y la fase acuosa es concentrada en vacío a 35°C hasta 10 ml. A partir de la solución remanente se precipita el producto de reacción con HCl 2 n, se

20

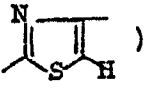
25

1 separa por filtración, se lava con agua y se seca en vacío
 a 37°C sobre KOH. Se obtienen 479 mg del compuesto del título,
 que consiste en una mezcla 2:1 de isómeros anti:sin.
 R_f: 0,37 (acetato de etilo : metanol : ácido acético gla-
 5 cial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr) : 1761 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

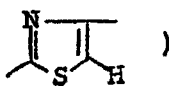
Sin: δ = 3,26 ppm (s, -N-CH₃)
 δ = 3,59 ppm (AB, 2-CH₂-)
 10 δ = 4,09 ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 δ = 5,09 ppm (d, 6-CH-)
 δ = 5,76 ppm (q, 7-CH-)

15 δ = 6,62 ppm (s, )

δ = 7,20 ppm (s, ancho, -NH₂)

δ = 9,39 ppm (d, -CO-NH-)

δ = 11,26 ppm (s, ancho, = N-OH)

20 Anti: δ = 7,46 ppm (s, )

δ = 9,22 ppm (d, -CO-NH-)

δ = 12,38 ppm (s, ancho, = N-OH)

25

07038

1

Ejemplo 212

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-carboxi-4-hidroxi-pirimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 3,68 mg (7 milimoles) de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-cefalosporánico y 1,2 g (7 milimoles) de 5-carboxi-4-hidroxi-2-mercapto-pirimidina en 50 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 50-60°C durante 5 horas haciendo pasar a su través una débil corriente de N₂. Se aislan 1,36 g del compuesto del título de punto de fusión 230°C (con descomposición)

10

R_f: 0,69 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1760 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

15

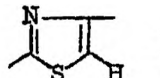
RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

$\delta^1 = 3,84$ ppm (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 5,10$ ppm (d, 6-CH-)

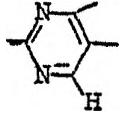
20

$\delta^1 = 5,64$ ppm (q, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,69$ ppm (s, 1H, )

25

1 $\delta = 7,16$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

$\delta = 8,44$ ppm (s, 1H, )

5 $\delta = 9,54$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

Ejemplo 213

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-3-(pirimidin-4-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

926 mg (2 milimoles) de sal sódica de ácido

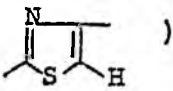
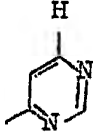
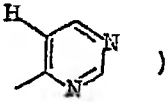
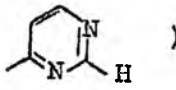
10 7-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-cefalosporánico fueron disueltos en 30 ml de H_2O , mezclados con 224 mg (2 milimoles) de 4-mercapto-pirimidina y calentados a 65° durante 3 horas a pH 6,5 hasta 7,0. A continuación se agregaron nuevamente 224 mg de 4-mercaptopirimidina y se calentaron a 65° a pH 6,5-7,0 durante 3 horas más. Tras el enfriamiento se ajustó a pH 4,5 con HCl 2 n, se extrajo dos veces cada vez con 20 ml de acetato de etilo y se trató con 500 mg de carbón activo. El filtrado fue enfriado a 0° y ajustado a pH 2,0 con HCl 2 n. El precipitado es separado por filtración, lavado con agua y secado en vacío sobre P_2O_5 . Se aislan 290 mg del compuesto del título de punto de fusión 260°C .

R_f : 0,49 (acetato de etilo: isopropanol : agua = 4:3:2)

IR (KBr) : 1755 cm^{-1} (banda de β -lactama)

25 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

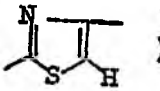
07038

- 1 $\delta^p = 3,5$ ppm (AB, 2H, 2-CH₂-)
- $\delta^p = 4,4$ ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)
- $\delta^p = 5,1$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
- $\delta^p = 5,75$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
- 5 $\delta^p = 6,6$ ppm (s, 1H, )
- $\delta^p = 7,1$ ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)
- 10 $\delta^p = 7,5$ ppm (2 x d, 1H, )
- $\delta^p = 8,4$ ppm (d, 1H, )
- 15 $\delta^p = 8,9$ ppm (d, 1H, )
- $\delta^p = 9,3$ ppm (d, 1H, -NHCO-)
- $\delta^p = 11,2$ ppm (s, ancho., 1H, = N-OH)

20 Ejemplo 214

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-3-(4-etil-6-hidroxi-5-oxo-1,2,4-triazin-3-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Según el ejemplo 210 con empleo de 695 mg (1,5 milimoles) de sal sódica de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-

- 1 4-il)-2-sin-oximino-acetamido 7-cefalosporánico y 260 mg
(1,5 milimoles) de 4-etil-6-hidroxi-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-
-triazina en 50 ml de agua. La solución de reacción es ca-
5 lentada a 60°C durante 3 horas manteniendo constante el va-
lor del pH (pH = 7). Después de haber añadido nuevamente
17 mg (0,1 milimoles) de tiol se calienta a 60°C durante
1,5 horas más. Se aislan 394 mg del compuesto del título.
R_f: 0,18 (acetato de etilo : isopropanol : agua = 4:3:2)
IR (KBr) : 1758 cm⁻¹ (banda de β-lactama)
10 RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)
- δ° = 1,17 ppm (t, 3H, -N-C-CH₃)
 δ° = 5,11 ppm (d, 1H, 6-CH-)
 δ° = 5,75 ppm (q, 1H, 7-CH-)
- 15 δ° = 6,63 ppm (s, 1H, )
- δ° = 7,07 ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)
 δ° = 9,40 ppm (d, 1H, -CO-NH-)
 δ° = 11,23 ppm (s, ancho, 1H, = N-OH)
20 δ° = 12,38 ppm (s, ancho, 1H, = C-OH)


Ejemplo 215

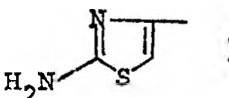
Acido 7-β-2-(2-amino-triazol-4-il)-2-sin-oximino-aceta-
mido 7-3-(1-metil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carbo-
25 xílico.

1 Según el ejemplo 210 con empleo de 695 mg (1,5 milimoles) de sal sódica de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-cefalosporánico y 221 mg (1,6 milimoles) de sal sódica de 5-mercapto-1-metil-tetrazol en 50 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60-65°C durante 5 horas. Se aislan 412 mg del compuesto del título.

IR (Nujol): 1770 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (δ - DMSO, 60 MHz)

10 $\delta = 6,65$ ppm (s, 1H, )

15 $\delta = 7,25$ ppm (s, ancho, 2H, )

Ejemplo 216

20 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-cef-3-em-4-carboxílico.

25 Según el ejemplo 210 con empleo de 1,39 g (3 milimoles) de sal sódica de ácido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido]-cefalosporánico y 422 mg (3,2 milimoles) de 5-mercapto-2-metil-1,3,4-tiadiazol en 60 ml de agua. La solución de reacción es calentada a 60-65°C

1 durante 6 horas. Se aislan 817 mg del compuesto del título.
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

5 $\delta = 6,7$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 2,68$ ppm (s, 3H, = C-CH₃)

Ejemplo 217

10 Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oxirino-acetamido 7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il-ticmetil)-cef-3-en-4-
-carboxílico-sal sódica.

15 0,8 g del compuesto obtenido según el ejemplo 216
son suspendidos en 10 ml de metanol. Se añaden 2 ml de una
solución 1 n de trietilamina en metanol y se agita durante
5 minutos a la temperatura ambiente. El residuo insoluble
es separado por filtración y lavado con un poco de metanol.
Al filtrado se añaden 3 ml de una solución metanólica sa-
turada de acetato sódico y se agita tras añadir 50 ml de
20 etanol, durante 15 minutos, a la temperatura ambiente. El
precipitado es separado por filtración, lavado con etanol
y luego con éter, y secado. Se obtienen 408 mg del compues-
to del título. Por concentración de las aguas madres se pu-
dieron aislar nuevamente 143 mg del compuesto del título.

25 RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

07038

1

$$\delta = 2,65 \text{ ppm (s, 3H, = C-CH}_3\text{)}$$

$$\delta = 6,65 \text{ ppm (s, 1H, } \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{---} \\ \text{C} \\ \text{---} \\ \text{S} \end{array} \text{---H)}$$

5

Ejemplo 218

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido 7-3-(5-carboximetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico.

10

Según el ejemplo 210 con empleo de 289 mg (1,53 milimoles) de 5-carboximetil-2-mercapto-4-metil-1,3-tiazol. La solución de reacción es calentada a 50-60°C durante 8 horas. Se obtienen 218 mg del compuesto del título de punto de fusión > 210°C (con descomposición).

15

R_f: 0,34 (acetato de etilo : ácido acético glacial : agua 3 : 1 : 1)

IR (KBr) : 1766 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

20

$$\delta = 2,25 \text{ ppm (s, 3H, = C-CH}_3\text{)}$$

$$\delta = 3,72 \text{ ppm (s, 2H, = C-CH}_2\text{-COO-)}$$


$$\delta = 4,24 \text{ ppm (AB, 2H, 3-CH}_2\text{-S-)}$$

$$\delta = 5,05 \text{ ppm (d, 1H, 6-CH-)}$$

$$\delta = 5,72 \text{ ppm (q, 1H, 7-CH-)}$$

25

1

$\delta = 6,62$ ppm (s, 1H, )

$\delta = 7,04$ ppm (s, ancho, 2H, $-\text{NH}_2$)

5

$\delta = 9,35$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$)

$\delta = 11,26$ ppm (s, ancho, 1H, $=\text{N}-\text{OH}$)

Ejemplo 219

10

Acido 7- β -[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido 7-3-[2-(tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil 7-cef-3-em-4-carboxílico.

15

Según el ejemplo 210 con empleo de 309 mg (1,7 milimoles) de 5-mercapto-2-(tien-2-il)-1H-1,3,4-triazol. La solución de reacción es calentada a 60°C durante 4,2 horas. Se aislan 440 mg del compuesto del título.

R_f : 0,42 (acetato de etilo : ácido acético glacial : agua = 3 : 1 : 1)

IR (KBr) : 1759 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

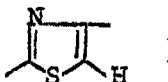
20

$\delta = 4,21$ ppm (AB, 3- CH_2 -S-)

$\delta = 5,10$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

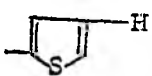
$\delta = 5,72$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

25

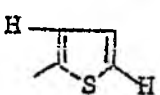
$\delta = 6,61$ ppm (s, 1H, )

07038

1

 $\delta^a = 7,04$ ppm (ancho, 2H, $-\text{NH}_2$) $\delta^a = 7,12$ ppm (t, 1H, )

5

 $\delta^a = 7,63$ ppm (m, 2H, ) $\delta^a = 9,37$ ppm (d, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) $\delta^a = 11,21$ ppm (s, ancho, 1H, $=\text{N}-\text{OH}$)

10

1 Ejemplo 220.

Acido 7-β-[2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-
3-tetrazolo(4,5-b)piridazin-6-il-tiometil]-cef-3-em-4-
carboxilico

5 Preparación de acuerdo con el ejemplo 5 y empleando 551 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-tetrazolo (4,5-b)piridazina. La solución reaccional se calienta por 8 horas a 65°C. Luego se añaden 153 mg (1 μmol) del tiol y se sigue calentando por 6 horas a 65°C. Se aislan 659 mg del compuesto enunciado al

10 título.

R_f : 0,20 (acetato de etilo: ácido acético glacial : agua = 3 : 1 : 1) IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

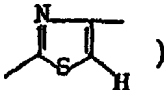
RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

δ¹ = 3,79 ppm (s, = N-OCH₃)

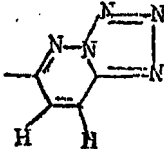
15 δ¹ = 4,36 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

δ¹ = 5,10 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,76 ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 δ¹ = 6,69 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 7,15 ppm (s, larga, 2 H, -NH₂)

δ¹ = 7,71 + 8,53 ppm (d, 2H, )

25 δ¹ = 9,52 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

1

Ejemplo 221

Ácido 7-β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido7-3-
(pyrimidin-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

5

Según ejemplo 210 y empleando 695 mg (1,5 mmoles) de sal sódica de ácido 7-β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido7-cefalosporánico y 179 mg (1,6 mmoles) de 2-mercaptopyrimidina.

La solución reaccional se calienta por 4 horas y media a 50°C.

Después de añadir otros 23 mg (0,2 mmoles) del tiol se vuelve

10

a calentar a 60°C por 2 horas y media. El producto bruto aislado se purifica por trituración con acetato de etilo. Resultan 238 mg del compuesto enunciado.

R_f : 0,57 (acetato de etilo: ácido acético glacial : agua =

3 : 1 : 1) IR (KBr) : 1760 cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

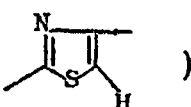
15

δ¹ = 4,59 ppm (AB, 2H, 3-CH₂-S-)

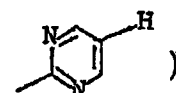
δ¹ = 5,09 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ¹ = 5,69 ppm (q, 1H, 7-CH-)

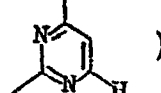
20

δ¹ = 6,63 ppm (s, 1H, )

δ¹ = 7,04 ppm (s, larga, 2H, -NH₂)

δ¹ = 7,15 ppm (m, 1H, )

25

δ¹ = 8,56 ppm (d, 2H, )

δ¹ = 9,35 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

δ¹ = 11,22 ppm (s, larga, 1H, = N-OH)

1 Ejemplo 222.

Acido 7-β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/
3-(2-metoxicarbonilmetil-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil)-cef-
3-em-4-carboxílico

5 Según se describe en el ejemplo 5 y empleando 627 mg (3,6 mmoles) de 5-mercapto-2-metoxicarbonilmetil-1,3,4-oxadiazol. La solución reaccional es calentada por 2 horas y media a 60°C y el producto bruto aislado se purifica por trituración con acetato de etilo. Resultan 437 mg del compuesto enunciado al título.

10 R_f : 0,34 (acetato de etilo: ácido acético glacial : agua = 3 : 1 : 1) IR (KBr) : 1766 cm^{-1} (banda de β-lactama)

RMN (δ_c - DMSO, 60 MHz)

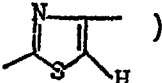
$\delta^1 = 3,61$ ppm (s, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{O}-$)

$\delta^1 = 3,77$ ppm (s, = N-OCH₃ + $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$)

15 $\delta^1 = 4,17$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

$\delta^1 = 5,08$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,68$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20 $\delta^1 = 6,68$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,13$ ppm (s, larga, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,51$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

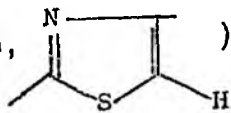
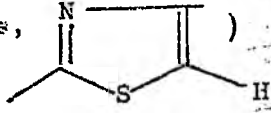
1 Ejemplo 223

Acido 7- β - $\sqrt{2}$ -(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido $\sqrt{3}$ -
 (2-acetamidometil-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-
 carboxílico.

5 695 mg (1,5 mmoles) de sal sódica de ácido 7- β - $\sqrt{2}$ -(2-amino-
 tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido $\sqrt{7}$ -cefalosporánico se disuelven
 en 50 ml de agua. La solución reaccional demuestra un valor pH
 de 5. Después de añadir 302 mg (1,6 mmoles) de 8-acetamidometil-
 1,3,4-tiadiazol-5-tiol resulta un pH de 4. Luego la solución
 10 reaccional es ajustada a pH 6,5 por adición de NaHCO₃ y calentada
 a 60°C por 2 horas y media mientras se agita y mantiene el pH
 constante. Se añaden otros 19 mg (0,1 mmol) del tiol y se sigue
 calentando a 60°C. por 4 horas y media. Después de agregar una
 vez más 19 mg (0,1 mmol) del tiol se vuelve a calentar la mezcla
 15 reaccional a 60°C durante otras 6 horas. Se deja enfriar, se filtra
 y se acidula el filtrado con ácido clorhídrico 2N. El precipitado
 se filtra, se lava con agua y se seca en el vacío 2 por encima
 de KOH a 37°C. Se aislan 414 mg del compuesto enunciado al título
 que contiene un 40 % del isómero en posición anti.

20 R_f : 0,13 (acetato de etilo: ácido acético glacial : agua =
 3 : 1 : 1) IR (KBr) : 1769 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN (d₆ - DMSO, 60 MHz)

1	Isómero en posición sin:	$\delta^1 = 1,84$ ppm (s, 3H, -N-CO-CH ₃)
		$\delta^1 = 4,40$ ppm (AB, 3-CH ₂ -S-)
		$\delta^1 = 4,55$ ppm (d, -CH ₂ -N-CO)
		$\delta^1 = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
5		$\delta^1 = 5,74$ ppm (q, 1H, 7-CH-)
		$\delta^1 = 6,63$ ppm (s, )
10		$\delta^1 = 7,12$ ppm (s, larga, 2H, -NH ₂)
		$\delta^1 = 8,74$ ppm (t, larga, 1H, -C-NH-CO-)
		$\delta^1 = 9,43$ ppm (d, -NH-CO-)
		$\delta^1 = 11,23$ ppm (s, larga, = N-OH)
15	Isómero en posición anti:	$\delta^1 = 7,45$ ppm (s, )
		$\delta^1 = 9,25$ ppm (d, -CO-NH-)
20		
25		

1. Ejemplo 224

Acido 7- β - $\sqrt{2}$ -(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido-7-3-(purin-6-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

5 De acuerdo con el ejemplo 210 y empleando 695 mg (1,5 mmol) de sal sódica de ácido 7- β - $\sqrt{2}$ -(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido-7-cefalosporánico y 289 mg (1,7 mmoles) de 6-mercapto-purin-monohidrato. La solución reaccional se calienta 4 horas y media a 60°C. Se aislan 247 mg del compuesto enunciado al título.

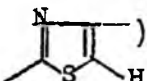
10 R_f : 0,14 (acetato de etilo: ácido acético glacial : agua = 3 : 1 : 1) IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β -lactama)

RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

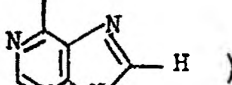
$\delta^a = 4,10$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)

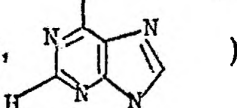
$\delta^a = 5,11$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

15 $\delta^a = 5,73$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^a = 6,62$ ppm (s, 1H, )

$\delta^a = 7,04$ ppm (s, larga, 2H, -NH₂)

20 $\delta^a = 8,42$ ppm (s, 1H, )

$\delta^a = 8,63$ ppm (s, 1H, )

$\delta^a = 9,37$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25 $\delta^a = 11,23$ ppm (s, larga, 1H, = N-OH)

$\delta^a = 13,49$ ppm (larga, 1H, -N-
H)

1 Ejemplo 225 .

Acido 7-β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido√7-3-quinoleina-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

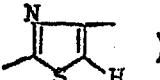
5 De acuerdo con el ejemplo 210 y empleando 695 mg (1,5 mmoles) de sal sódica del acido 7-β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido√7-cefalosporánico y 376 mg (1,7 mmoles) de 2-mercapto-quinoleina. La mezcla reaccional se calienta por 3 horas y media a 65°C. Se aislan 188 mg del compuesto correspondiente al título.

10 R_f : 0,42 (acetato de etilo: ácido acético glacial : agua = 3 : 1 : 1) IR (KBr) : 1762 cm^{-1} (banda de β-lactama)

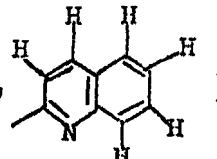
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^1 = 5,07$ ppm (d, 1H, 6-CH-)

15 $\delta^1 = 5,70$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,61$ ppm (s, 1H, )

$\delta^1 = 7,03$ ppm (s, larga, 2H, -NH₂)

20 $\delta^1 = 7,1 - 8,3$ ppm (m, 6H, )

$\delta^1 = 9,36$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

$\delta^1 = 11,23$ ppm (s, larga, = N-OH)

25

1

Ejemplo 226

Acido 7- β - β -(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acet-
amido-7-3-(2-mercapto-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil)-cef-
3-em-4-carboxilico

5

Según el ejemplo 5 con empleo de 540 mg (3,6 milimoles)
de 2,5-dimercapto-1,3,4-tiadiazol. La solución de reacción
es calentada a 60°C durante 7 horas y el producto bruto
aislado se purifica por trituración con acetato de etilo.
Se obtienen 931 mg del compuesto del título.

10

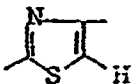
R_T : 0,54 (acetato de etilo:ácido acética glacial:agua 3:1:1)
IR (KBr) : 1762 cm⁻¹ (banda de β -lactama)

RMN: (d₆ - DMSO, 60 MHz)

15

$\delta^H = 3,63$ ppm (AB, 2-CH₂-)
 $\delta^H = 3,82$ ppm (s, = N-OCH₃)
 $\delta^H = 4,24$ ppm (AB, 3-CH₂-S-)
 $\delta^H = 5,14$ ppm (d, 1H, 6-CH-)
 $\delta^H = 5,76$ ppm (q, 1H, 7-CH-)

20

$\delta^H = 6,75$ ppm (s, 1H, )
 $\delta^H = 9,58$ ppm (d, 1H, -CO-NH-)

25

1 Ejemplo 227:

Acido 7-β-72-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acet-
amido7-3-71-(β-amino-etil)-tetrazol-5-il-tiometil7-cef-
3-em-4-carboxílico

5 Según el ejemplo 5 con empleo de 724 mg (4 milimoles) de clorhidrato de 1-(β-amino-etil)-5-mercapto-tetrazol. La solución de reacción es calentada a 70°C durante 6,5 horas. Se aislan 386 mg del compuesto del título.

10 $R_f: 0,44$ (acetato de etilo:ácido acética glacial:agua 3:1:1)
IR (KBr) : 1760 cm^{-1} (banda de β-lactama)

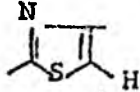
RMN (d_6 - DMSO, 60 MHz)

$\delta^1 = 3,83 \text{ ppm}$ (s, = N-OCH₃)

$\delta^1 = 4,23 \text{ ppm}$ (AB, 3-CH₂-S-)

15 $\delta^1 = 5,08 \text{ ppm}$ (d, 1H, 6-CH-)

$\delta^1 = 5,71 \text{ ppm}$ (q, 1H, 7-CH-)

$\delta^1 = 6,70 \text{ ppm}$ (s, 1H, )

20 $\delta^1 = 7,17 \text{ ppm}$ (s, ancho, 2H, -NH₂)

$\delta^1 = 9,54 \text{ ppm}$ (d, 1H, -CO-NH-)

25

1 Ejemplo 228:

Acido 7-β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido7-
-3-√2-(3-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil7-cef-3-em-
4-carboxílico

5 Según el ejemplo 210 utilizando 573 mg (1,24 milimoles) de ácido 7 - β-√2-(2-amino-tiazol-4-il)-2-sin-oximino-acetamido7-cefalosporánico y 275 mg (1,5 milimoles) de 5-mercapto-2-(3-tienil)-1H-1,3,4-triazol en 50 ml de agua. La solución de reacción es calentada durante 5 horas a 50 - 55°C. Se
10 aislan 355 mg del compuesto del título.

R_f: 0,52 (acetato de etilo:ácido acética glacial: agua =3:1:1)

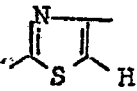
IR (KBr) : 176½ cm⁻¹ (banda de β-lactama)

RMN: (d₆ - DMSO, 60 MHz)

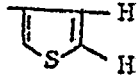
15 δ^o = 4,22 ppm (AB, 3-CH₂-S-)

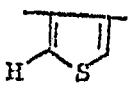
δ^o = 5,08 ppm (d, 1H, 6-CH-)

δ^o = 5,72 ppm (q, 1H, 7-CH-)

δ^o = 6,62 ppm (s, 1H, )

20 δ^o = 7,07 ppm (s, ancho, 2H, -NH₂)

δ^o = 7,58 ppm (m, 2H, )

δ^o = 8,04 ppm (s, 1H, )

25 δ^o = 9,38 ppm (d, 1H, -CO-NH-)

δ^o = 11,21 ppm (s, 1H, = N-OH)

1

REIVINDICACIONES

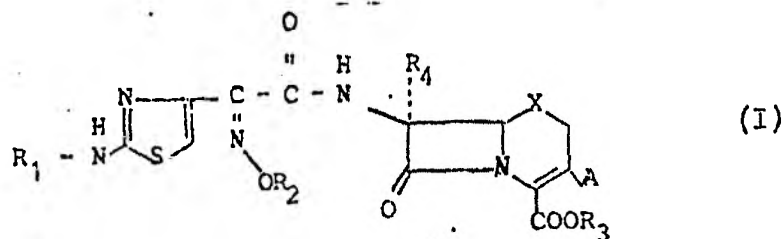
5

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

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de cefem de la fórmula general I

15



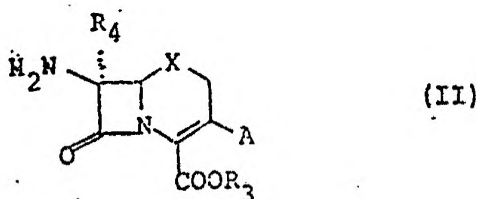
20

en la que R_1 significa hidrógeno, un grupo alcoholo, acilo, arilsulfonilo o alcoholilsulfonilo eventualmente sustituido, o un grupo protector de amino conocido por la química de los péptidos, R_2 significa hidrógeno, un grupo alcoholo, alqueno, alquino, cicloalcoholo, aralcoholo, acilo, arilo, arilsulfonilo, alcoholilsulfonilo o heterocíclico eventualmente sustituido, R_3 significa hidrógeno, un grupo éster o un catión, R_4 significa hidrógeno, un grupo alcoholoxi inferior,

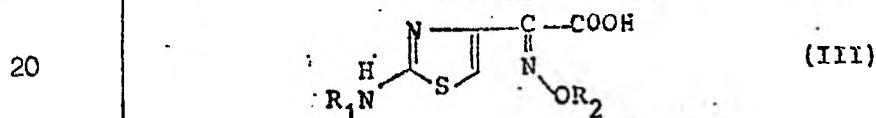
25

06029

1 o un grupo transformable en éste, X significa azufre, oxí-
 geno ó $-\text{CH}_2-$ y $-\text{NH}-$, A significa hidrógeno, un grupo alco-
 hiloxi o alquenciloxi eventualmente sustituido, halógeno, o
 5 un grupo $-\text{CH}_2\text{Y}$, en que Y representa hidrógeno, halógeno o
 el radical de un compuesto nucleófilo, y en que el grupo
 R_2O está en posición "sin", caracterizado porque se hacen
 reaccionar lactamas de la fórmula general II



15 en la que A, X, R_3 y R_4 poseen los significados antes in-
 dicados, pero R_3 no puede representar hidrógeno y A puede
 representar también un grupo $-\text{CH}_2\text{B}$, en el que B es un grupo
 intercambiable por un nucleófilo, con derivados reactivos
 de un ácido carboxílico de la fórmula general III



25 en la que los radicales R_1 y R_2 poseen los significados an-
 tes dados, pero R_1 no puede ser hidrógeno, se intercambia
 el grupo B, en presencia de bases, mediante reacción con un

1 compuesto que contiene un radical nucleófilo - no pudiendo
representar R_3 un grupo éster - y en caso deseado, en los
compuestos obtenidos, α) una sal obtenida se transforma
5 en los ácidos carboxílicos libres, y eventualmente éstos se
esterifican adicionalmente, o una sal obtenida se transfor-
ma directamente en un éster, β) un éster obtenido se saponi-
fica, y eventualmente se transforma en una sal, μ) un ra-
dical R_1 y/o R_2 , con el significado de un grupo protector,
se separa, δ) si R_1 representa hidrógeno, por reacción
10 con los correspondientes derivados activados de ácidos car-
boxílicos y sulfónicos, se introduce un radical R_1 , con el
significado de un grupo acilo, alcohol sulfonilo o arilsul-
fonilo eventualmente sustituido, y ϵ) si R_4 representa un
grupo transformable en un grupo alcoxi inferior, se lleva
15 a cabo esta transformación, pudiendo emplearse una o varias
de las reacciones mencionadas en α) a ϵ).

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVA-
DOS DE CEFEP".

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y para los fines que se han especificado.

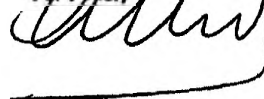
Esta Memoria consta de TRESCIENTAS OCHENTA Y SEIS
hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09.FEB.1979

P.A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder,



25

06029

VAL