

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



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) NÚMERO	468666
22) FECHA DE PRESENTACIÓN	10. ABR. 1978

A1

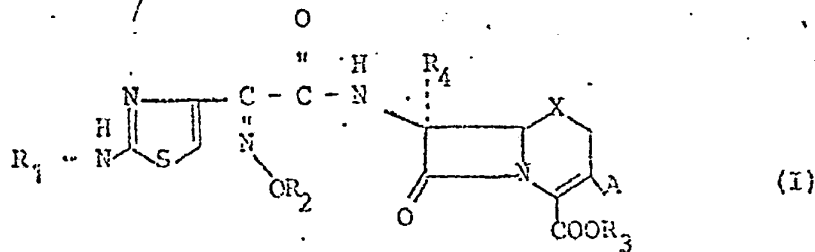
PATENTE DE INVENCION

30) PRIORIDADES: 31) NÚMERO	32) FECHA	33) PAIS
F 27 16 677.4	15-4-77	R.F.A.
47) FECHA DE PUBLICIDAD	51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64) TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CEREM"		
71) SOLICITANTE (S) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 77/F 079)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana.		
72) INVENTOR (ES) Dr. Walter Dürckheimer, Dr. Eberhard Eilers, Hubert Seliger y Dr. Elmar Schrinner.		
73) TITULAR (ES)		
74) REPRESENTANTE DON FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ (p.-68.487)		

1

Objeto de la invención son derivados de cafem de la fórmula general I

5



10

en la que

R<sub>1</sub> significa hidrógeno, un grupo alcoholo, acilo, arilsulfonilo o alcoholisulfonilo eventualmente sustituido, o significa un grupo protector de amino conocido a partir de la química de los péptidos,

15

R<sub>2</sub> significa un grupo alcoholo, alquenoilo, alquínilo, cicloalcoholo, aralcoholo, acilo, arilo, arilsulfonilo, alcoholisulfonilo o heterocíclico eventualmente sustituido,

R<sub>3</sub> significa hidrógeno, un grupo éster o un catión,

20

R<sub>4</sub> significa hidrógeno, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo transformable en éste,

X significa un grupo SO en configuración R o S o un grupo SO<sub>2</sub>

25

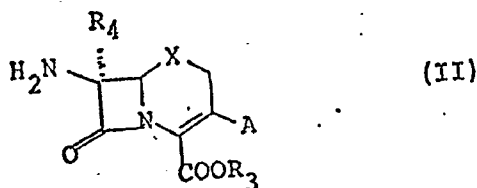
A significa hidrógeno, un grupo alcoholoxi o alquenoiloxi eventualmente sustituido, significa halógeno o un grupo

1 -CH<sub>2</sub>Y, en el que Y representa hidrógeno, halógeno o el radical de un compuesto nucleófilo, y en el que el grupo R<sub>2</sub>O está en posición "sin".

5 Objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de derivados de cefem de la fórmula general I, que se caracteriza por el hecho de que se hacen reaccionar

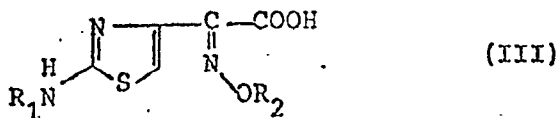
a) lactamas de la fórmula general II

10



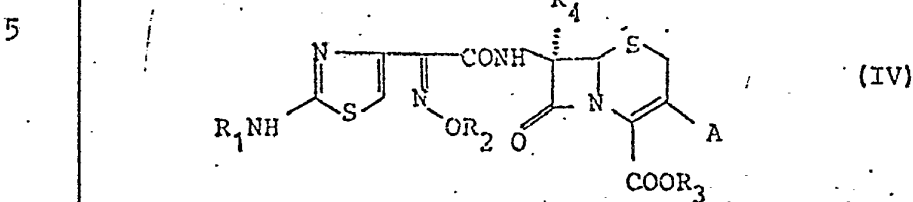
15 en la que A, X, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados indicados arriba, pero R<sup>3</sup> no puede representar hidrógeno, con derivados capaces de reaccionar de un ácido carboxílico de la fórmula general III

20



25

1 en la que los radicales  $R^1$  y  $R^2$  poseen los significados in-  
 dicados arriba, pero  $R^1$  no puede ser hidrógeno, o  
 b) compuestos de cefem de la fórmula general IV



10 en la que los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y A tienen los sig-  
 nificados indicados arriba, se oxidan en el azufre del  
 anillo de cefem, y en los compuestos preparados según a)  
 o según b), si se desea,

15  $\alpha$ ) una sal obtenida se transforma en los ácidos carbo-  
 xílicos libres y éstos se esterifican adicionalmente de  
 forma eventual, o una sal obtenida se transforma directa-  
 mente en un éster

$\beta$ ) se saponifica un éster obtenido y se transforma even-  
 tualmente en una sal

20  $\gamma$ ) se separa un radical  $R_1$  en el significado de un grupo  
 protector

$\delta$ ) si  $R_4$  representa un grupo transformable en un grupo al-  
 coxi inferior, se efectúa esta transformación,  
 pudiendo pasar a utilizarse una o varias de las reacciones  
 expuestas en  $\alpha$ ) hasta  $\delta$ ).

25

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

$R_1$  puede representar hidrógeno,

5           alcohilo con 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sus-  
tituido, preferentemente butilo terciario, amilo tercia-  
rio, bencilo, para-metoxibencilo, benzhidrilo, tritilo y  
feniletilo, constituyendo bencilo, benzhidrilo y tritilo  
también grupos protectores de amino conocidos a partir de  
10 la química de los péptidos.

        acilo alifático con 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos  
de carbono, tal como por ejemplo formilo, acetilo o buti-  
rilo, pudiendo estar sustituido tal grupo acilo también  
además una o varias veces, por ejemplo

15          con halógeno, tal como por ejemplo flúor, cloro, bromo,  
lo que puede conducir por ejemplo también a los radicales  
cloroacetilo o tricloroacetilo conocidos como grupos pro-  
tectores de amino a partir de la química de los péptidos,  
con arilo, especialmente con fenilo, que puede llevar ade-  
20 más otros sustituyentes, tales como por ejemplo

        un heterociclo definido en  $R_5$

        alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente me-  
tilo;

25          alqueno con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente ali-  
lo; alcohiloxi con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemen-

1 te metoxi; alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, prefe-  
 rentemente metiltio; halógeno, preferentemente cloro, bro-  
 mo; sulfamóilo, carbamóilo, carboxi, trifluorometilo; al-  
 cohiloxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alco-  
 5 hilo, tal como por ejemplo metoxicarbonilo; ciano; nitro;  
 amino; alcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, tal como  
 por ejemplo metilamino o etilamino; dialcoholamino con 1  
 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo dimetilamino  
 o dietilamino, o amidino,

10 con un radical nucleófilo - definido en Y -,  
 preferentemente  $-SR_5$  con ariloxi, especialmente fenoxi;  
 con arilmercapto, especialmente fenilmercapto,  
 con arilamino, especialmente fenilamino,  
 pudiendo llevar estos radicales ariloxi, aril-  
 15 mercapto y arilamino por ejemplo también los sustituyentes  
 indicados anteriormente para arilo (como sustituyente del  
 acilo alifático  $R_1$ ),

20 con un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros  
 con 1 a 4 heteroátomos, sustituido eventualmente, especial-  
 mente nitrógeno, azufre u oxígeno, tal como está descrito  
 detalladamente en  $-SR_5$ ,

con hidroxilo,

con alcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono, es-  
 pecialmente metoxi, etoxi,

25 con alcoholtilio con 1 a 4 átomos de carbono, es-

- 1      pecialmente metiltio, etiltio,  
          con alcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono,  
          especialmente metilamino, etilamino,  
          con dialcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono,  
5      especialmente dimetilamino o dietilamino, que puede estar  
          cerrado para formar un anillo de 5 a 7 miembros, interrumpido  
          eventualmente por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno o nitrógeno, tal como por ejemplo morfolina, piperazina, N-alcohol-piperazina con alcoholo con 1 a 4  
10      átomos de carbono, preferentemente N-metilpiperazina.  
          acilo aromático, preferentemente benzoílo, pudiendo estar sustituido también el grupo aromático, tal como está indicado anteriormente para el sustituyente arilo del radical acilo alifático  $R_1$ ,  
15      acilo heteroaromático, constituyendo el anillo heteroaromático de 5 o de 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos, que puede estar sustituido todavía adicionalmente, tal como está descrito anteriormente para arilo, un anillo tal como está descrito detalladamente más abajo en  $-SR_5$ ,  
20      alcoholisulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido, especialmente metilsulfonilo o etilsulfonilo,  
          arilsulfonilo, preferentemente fenilsulfonilo, que puede estar sustituido de la manera indicada anteriormente para arilo, especialmente con nitro, amino o alcoholi-

25

1 lo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo,

5 un grupo protector de amino conocido a partir de la química de los péptidos (véase por ejemplo Houben-Weyl, volumen XV/1, página 46(1974)), especialmente de manera preferida alcoholoxicarbonilo sustituido con halógeno o ciano con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo metoxicarbonilo, ter-butiloxi-carbonilo, tri-  
10 cloroetoxicarbonilo, ciano-ter-butiloxicarbonilo o arilalcoholoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono-alcoholo, especialmente fenilalcoholoxicarbonilo, pudiendo estar sustituido además adicionalmente el radical arilo, por ejemplo con nitro o alcoholoxi inferior, preferentemente benciloxicarbonilo, para-nitro- o para-metoxi-benciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-bifenilil-(4)-isopropoxicarbonilo o trialcohilsililo, en el que alcoholo puede constar de 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo trimetilsililo, ter-butil-dimetilsililo.

15  
20  $R_2$  puede tener por ejemplo el significado de hidrógeno, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, preferentemente metilo, o cicloalcoholo con 3 a 8, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pudiendo estar sustituidos alcoholo y cicloalcoholo todavía adicionalmente,

- 1 una o varias veces, por ejemplo  
con alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo,  
con cicloalcohol de 3 a 8, especialmente con  
5 3 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopentilo o ciclohexilo,  
con alcoholoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, preferentemente metoxycarbonilo o etoxycarbonilo,  
10 con carboxi; ciano; carbamilo, que puede estar sustituido una o dos veces con alcohol de 1 a 4 átomos de carbono, eventualmente sustituido - por ejemplo con hidroxilo, pudiendo estar cerrados asimismo 2 sustituyentes para formar un anillo de 5 o de 6 miembros, interrumpido  
15 eventualmente por O ó por N, tal como por ejemplo morfolino, piperazino N-metilpiperazino, pirrolidino  
con alcoholcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, especialmente acetilo, con sulfuro, sulfamilo,  
20 con alcoholoxisulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metoxisulfonilo o etoxisulfonilo,  
con un grupo fosfónico,  
con hidroxilo,  
con halógeno, preferentemente cloro, bromo,  
25 con alcoholoxi de 1 a 4 átomos de carbono, espe-

1 cialmente metoxi o etoxi,  
con alcoholtilio de 1 a 4 átomos de carbono, espe-  
cialmente metiltio o etiltio,

5 con aciloxi, especialmente aciloxi alifático,  
de 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo acetoxi  
o benzoiloxi,

con carboxialcoholoxi con 1 a 4 átomos de car-  
bono en el alcoholo, especialmente carboximetoxi,

10 con arilo, preferentemente fenilo, que puede  
llevar también sustituyentes, tal como están indicados  
para el radical arilo que ha de sustituir al acilo ( $R_1$ )  
alifático,

15 alqueniilo con 2 a 6, preferentemente con 3 a 5,  
átomos de carbono, tal como por ejemplo alilo o crotonilo,  
que puede estar sustituido además adicionalmente, por  
ejemplo

con alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, prefe-  
rentemente metilo,

20 con halógeno, especialmente cloro, bromo  
con carboxilo o carbamoilo, que puede estar  
sustituido como está indicado arriba en alcoholo ( $R_2$ ),

con alcoholoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de car-  
bono en el alcoholo, especialmente metoxicarbonilo, eto-  
xicarbonilo

25 alquinilo con 3 a 5 átomos de carbono, prefe-

1 rentemente propargilo, que puede estar sustituido además  
adicionalmente, por ejemplo

con arilo, preferentemente con fenilo,

5 acilo alifático, saturado o insaturado con 1 a  
7, preferentemente con 1 a 4, átomos de carbono, tal como  
por ejemplo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, hexa-  
noílo, acriloiílo, crotonoiílo, propioloílo, que puede es-  
tar sustituido además adicionalmente, por ejemplo

10 con halógeno, tal como por ejemplo cloro, bromo,  
flúor, lo que conduce por ejemplo a un radical cloroaceti-  
lo, dicloroacetilo o bromoacetilo,

con amino,

con alcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono,  
preferentemente metilamino o etilamino,

15 con dialcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono,  
especialmente dimetilamino o dietilamino, que puede estar  
cerrado también para formar un anillo interrumpido even-  
tualmente por heteroátomos, tales como oxígeno, nitróge-  
no o azufre, tal como por ejemplo morfolina o piperazina,  
20 perhidrotiazina

acilo aromático, tal como por ejemplo benzoílo  
o naftoiílo, que puede estar también sustituido, por ejem-  
plo

25 con alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, espe-  
cialmente metilo, con halógeno, preferentemente cloro,

1 bromo

con alcohiloxi con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metoxi,

5 con dialcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente dimetilamino o dietilamino, que puede estar también cerrado para formar un anillo ya descrito anteriormente, interrumpido eventualmente por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno o nitrógeno,

con trifluormetilo

10 acilo heterocíclico, que se deriva de anillos heterocíclicos de 5 o de 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos, tales como por ejemplo azufre, oxígeno y nitrógeno, tal como por ejemplo tenoilo, furcilo, nicotinoilo, isonicotinoilo o picolinoilo, que puede estar también además  
15 sustituido, por ejemplo con sustituyentes, tales como están indicados anteriormente para acilo ( $R_2$ ) aromático,

arilsulfonilo eventualmente sustituido, especialmente fenilsulfonilo, para-toluensulfonilo y para-amino-fenilsulfonilo,

20 alcohilsulfonilo eventualmente sustituido, con 1 a 7, preferentemente 1 a 4, átomos de carbono, especialmente metilsulfonilo o etilsulfonilo, arilo, preferentemente fenilo, o por ejemplo 1-naftilo o 2-naftilo, que puede estar también además sustituido, por ejemplo con  
25 sustituyentes, tales como están indicados anteriormente

1 para acilo ( $R_2$ ) aromático,  
un grupo heterocíclico, que se deriva de un anillo heterocíclico de 5 o de 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos, tales como por ejemplo azufre, oxígeno y nitrógeno,  
5 tal como por ejemplo tienilo, furilo, piridilo o picolinilo y puede estar también sustituido, por ejemplo con sustituyentes tales como están indicados anteriormente para acilo ( $R_2$ ) aromático.

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

10 Si  $R_3$  tiene el significado de un grupo éster, entran en consideración para éste, por ejemplo

alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 12, preferentemente con 1 a 6, átomos de carbono, tal como por  
15 ejemplo metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, hexilo, así como por ejemplo octilo, dodecilo,

alqueno de cadena recta o ramificado con 2 a 12, preferentemente con 3 a 5, átomos de carbono, tal como por  
ejemplo alilo, crotilo, pentenilo, así como dodecenilo,

20 alquino de cadena recta o ramificado con 3 a 12, preferentemente con 3 a 5, átomos de carbono, tal como por ejemplo propinilo, butinilo, pentinilo, así como dodecinilo,

25 pudiendo estar sustituidos estos grupos alcoholo, alqueno o alquino además una o varias veces, de manera

1 igual o diferente, por ejemplo  
con halógeno, especialmente cloro, bromo, con  
lo cual resulta por ejemplo un radical triclorometilo,  
con hidroxilo,  
5 con alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono, es-  
pecialmente metoxi o etoxi,  
una o varias veces, preferentemente dos veces  
con arilo carbocíclico o heterocíclico, tal como especial-  
mente fenilo, o radicales que se derivan de anillos hete-  
10 roaromáticos de 5 o de 6 miembros, con 1 a 4 heteroátomos  
tales como por ejemplo azufre, oxígeno y nitrógeno, tales  
como por ejemplo tienilo, furilo, piridilo, que pueden  
llevar también además otros sustituyentes, por ejemplo  
los que fueron reproducidos anteriormente de forma deta-  
15 llada para los sustituyentes arilo del grupo acilo alifá-  
tico ( $R_1$ ),  
con ariloxi carbocíclico o heterocíclico, tal  
como especialmente fenoxi, o radicales que se derivan de  
anillos heteroaromáticos de 5 o de 6 miembros con 1 a 4  
20 heteroátomos, tales como por ejemplo azufre, oxígeno y  
nitrógeno, tales como por ejemplo piridinoxilo, que pueden  
llevar también además sustituyentes, tales como por ejem-  
plo fueron indicados anteriormente para el sustituyente  
arilo del radical alcoholo  $R_3$ ,  
25 con carboxi, ciano,

1 con carbamóilo, que puede estar también sustituido, por ejemplo con uno o dos grupos alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo; aralcoholilo inferior, preferentemente bencilo,

5 con alcoholoxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo metoxicarbonilo, con alcoholilcarboniloxi de 1 a 6, preferentemente con 1 a 4, átomos de carbono en el alcoholilo, tal como acetiloxi, pivaloiloxi o también hexamoiloxi

10 con cicloalcoholilcarboniloxi de 3 a 7 átomos de carbono en el cicloalcoholilo, tal como por ejemplo ciclohexilcarboniloxi,

con aroiloxi, tal como por ejemplo benzoiloxi, con arilalcoholilcarbonilo carbocíclico o heterocíclico con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo fenilacetilo o tienilacetilo, con arilalcoholilcarbonilo carbocíclico o heterocíclico con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo fenoxi o tieniloxi

20 con alcoholilcarbonilo con 1 a 6, preferentemente con 1 a 4, átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, que puede estar sustituido también una o varias veces, por ejemplo con oximino; alcoximino, tal como está definido más detalladamente en R<sub>2</sub>, especialmente metoxiimino; alcoxycarbonilo

25

1 con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, especialmente metoxicarbonilo o etoxicarbonilo;

5 con arilcarbonilo carbocíclico o heterocíclico, tal como por ejemplo benzofilo o tenofilo, que puede llevar también además sustituyentes, tales como por ejemplo

10 alcoholilo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como preferentemente metilo, etilo; alcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metoxi, etoxi; halógeno, preferentemente cloro, bromo; sulfamilo; trifluorometilo; alcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilamino o etilamino; dialcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, tal como dimetilamino o dietilamino, que puede estar también cerrado para formar un anillo de 5 a 7 miembros, interrumpido eventualmente por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, tal como por ejemplo morfolina o piperazina,

15 con arilo eventualmente sustituido, preferentemente fenilo

20 trialcoholilsililo con 1 a 4 átomos de carbono en el grupo alcoholilo, tal como por ejemplo trimetilsililo indanilo o ftalidilo.

25 Si  $R_3$  tiene el significado de un catión, representa un ión metálico inorgánico o un ión amonio orgánico. Como ejemplos pueden mencionarse especialmente iones de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos farmacológica

1 mente compatibles, preferentemente el ión de sodio, de po-  
tasio, de calcio o de magnesio, el ión de amonio, así como  
de los iones orgánicos de amonio especialmente el ión de  
5 amonio alcoholado, eventualmente sustituido, tal como por  
ejemplo el ión de trietilamonio o el ión de dietanolamonio,  
así como el ión de morfolinamonio, el ión de bencilamonio,  
el ión de procainamonio, el ión de L-argininamonio y el  
ión de L-lisin-amonio.

10  $R_4$  puede representar por ejemplo  
hidrógeno,  
alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, pre-  
ferentemente metoxi,

15 un grupo que puede transformarse en tal grupo  
alcoxi, tal como por ejemplo halógeno, preferentemente  
bromo, o alcoholitio saturado o insaturado con 1 a 4 áto-  
mos de carbono, tal como por ejemplo metiltio, etiltio,  
iso-propiltio o aliltio.

20 A puede poseer por ejemplo el significado de  
hidrógeno,  
alcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tal como  
metoxi, etoxi o butoxi, especialmente metoxi, pudiendo es-  
tar sustituida la cadena alcoholo con excepción del átomo  
carbono en posición 2, por ejemplo

25 con hidroxio,  
con halógeno, preferentemente cloro, bromo,

HOE 77/P 079

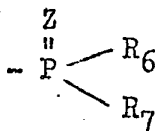
1                   alcoholoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono  
 en el alcoholo, especialmente metoxi-carbonilo o etoxicar-  
 bonilo

5                   alqueniloxi con 3 a 6 átomos de carbono, tal  
 como por ejemplo aliloxi, que puede estar sustituido de  
 la misma manera, que el grupo alcoxi(A) precedente,  
                   halógeno, preferentemente cloro, bromo,  
                   -CH<sub>2</sub>Y, en la que Y juntamente con hidrógeno o  
 halógeno, tal como por ejemplo flúor, cloro, bromo, puede  
 10                  representar también al radical de un compuesto nucleófilo.

                  Como tales radicales de un compuesto nucleófilo,  
 preferentemente de un compuesto S-nucleófilo, N-nucleófi-  
 lo o O-nucleófilo, se mencionarán por ejemplo aciloxi, hi-  
 droxi, alcoholoxi, amino, alcoholamino o dialcoholamino,  
 15                  mercapto, piridinio, quinolinio o isoquinolinio eventual-  
 mente sustituidos, carbamoiloxi o carbamoiltio eventual-  
 mente sustituido, azido, o un grupo -SR<sub>5</sub>, significando R<sub>5</sub>  
 un radical acilo,

                  alcoholo o arilo eventualmente sustituido o un  
 20                  heterociclo de 5 o de 6 miembros eventualmente sustituido,  
 eventualmente condensado sobre un anillo aromático de 5 o  
 de 6 miembros o el radical

25



02018

1 en el que Z representa azufre u oxígeno y  $R_6$  y  $R_7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan alcoholilo, alquenoilo, alcoholoxi, alquenoiloxi, fenilo eventualmente sustituido o un anillo carbocíclico con 3 a 8 átomos de carbono.  
5 no.

A continuación se explicarán más detalladamente algunos de los grupos que entran en consideración como radical Y nucleófilo según la invención.

10 Si Y representa aciloxi, en ese caso entran en consideración por ejemplo radicales acilo alifáticos con 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo acetoxi o propioniloxi. Especialmente preferido es acetoxi,

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

20 Si Y representa un grupo de piridina, de quinoleína o de isoquinoleína, éste está unido por medio de nitrógeno y puede estar sustituido, por ejemplo con alcoholilo inferior, tal como por ejemplo metilo o etilo,

25 alcoholoxi inferior, tal como por ejemplo metoxi o etoxi, o carbamoilo. Sin embargo, preferentemente está no sustituido.

1 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 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo  
5 o etilo, pudiendo estar unidos entre sí los dos sustitu-  
yentes también cíclicamente, por ejemplo para formar un  
anillo de 5 o de 6 miembros, el cual puede estar interrump-  
ido también por un heteroátomo, tal como por ejemplo oxí-  
geno, azufre o nitrógeno. Es preferido el compuesto carba-  
moílico no sustituido.  
10

Y puede representar además azido, así como amino  
monosustituido o disustituido. Como sustituyentes entran  
especialmente en consideración alcoholo con 1 a 4 átomos  
de carbono, tal como por ejemplo metilo o etilo, pudiendo  
15 estar cerrados los sustituyentes en el caso de un grupo  
dialcoholamino para formar un anillo de 5 o de 6 miembros  
eventualmente interrumpido por heteroátomos, tal como por  
ejemplo morfolina o piperazina. El grupo amino puede estar  
también sustituido por ejemplo con alcoholoxi con 1 a 4  
20 átomos de carbono, tal como por ejemplo metoxi o etoxi, o  
con arilo, preferentemente fenilo, que puede llevar igual-  
mente además sustituyentes, tales como por ejemplo alcoholo  
con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, sulfa-  
moilo, trifluorometilo o halógeno, tal como por ejemplo  
25 cloro o bromo.

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

5 Si Y representa un grupo  $-SR_5$  y  $R_5$  constituye un radical acilo, entran en consideración radicales acilo alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, eventualmente sustituidos, por ejemplo acilo alifático con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo acetilo o propionilo, 10 acilo aromático, tal como por ejemplo benzilo o toluilo y acilo heterocíclico, que se deriva de anillos de 5 o de 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos, tal como por ejemplo nitrógeno, azufre u oxígeno, tal como por ejemplo nicotinoilo, isonicotinoilo, picolinoilo, furoilo, tencilo, tiazoloilo, 15 oxazoloilo, triazoloilo o tiadiazoloilo. Son preferidos los radicales acetilo y propionilo.  $-R_5$  puede significar también anillo eventualmente sustituido, preferentemente fenilo, correspondiendo los sustituyentes a aquéllos que pueden estar en el anillo que sustituye al radical acilo ( $R_1$ ) alifático.

20 Si  $R_5$  significa un radical alcoholilo, entra en consideración para ello alcoholilo de cadena recta o ramificado con por ejemplo 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo 25 metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo o iso-butilo.

1 lo, especialmente metilo y etilo, que puede estar eventual-  
 mente sustituido además por ejemplo con amino, hidroxí,  
 carboxi o carbalcoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el al-  
 cohilo, especialmente metoxicarbonilo, o fenilo eventual-  
 5 mente sustituido con alcoholo o alcoxi con 1 a 4 átomos  
 de carbono, especialmente metilo o metoxi, nitro o haló-  
 geno, especialmente cloro o bromo.

Si  $R_5$  representa un heterociclo, entran en con-  
 sideración anillos de 5 o de 6 miembros eventualmente sus-  
 tituidos, que poseen 1 a 4 heteroátomos, tales como por  
 10 ejemplo oxígeno, azufre y/o nitrógeno, especialmente ni-  
 trógeno, eventualmente junto con azufre u oxígeno, como  
 átomos de anillo.

El radical  $R_5$  en su significado como heterociclo  
 15 puede estar unido además con un sistema de anillo, de 5 o  
 de 6 miembros, aromático, condensado, por ejemplo con un  
 anillo de piridina o de triazol, preferentemente con un  
 anillo de benceno, siendo preferido no obstante el hetero-  
 ciclo no condensado con un sistema de anillo. El sistema  
 20 de anillo heterociclico que forma el radical  $R_5$  puede estar  
 hidrogenado también total o parcialmente, pero preferente-  
 mente puede no estar hidrogenado.

Para el radical  $R_5$  se mencionarán por ejemplo  
 los siguientes sistemas de anillo fundamentales: tienilo,  
 25 furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, iso-

1 tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxidiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, purinilo, así como derivados condensados con benceno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo e indolilo.

5  
10  
15  
20  
25  
Son preferidos sistemas de anillo de 5 miembros con un átomo de azufre o de oxígeno y con 1 a 3 átomos de nitrógeno, tales como tiazolilo, especialmente tiazol-2-ilo y tiazol-2-il-N-óxido, tiadiazolilo, especialmente 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, preferentemente oxazol-2-ilo, oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo. Son preferidos además sistemas de anillo de 5 miembros con 2 a 4 átomos de nitrógeno, tales como imidazolilo, preferentemente imidazol-2-ilo, triazolilo, preferentemente 1,3,4-triazol-5-ilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazol-5-ilo y tetrazolilo, preferentemente 1H-tetrazol-5-ilo y 2H-tetrazolilo. Son preferidos también derivados condensados con benceno, especialmente benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo.

Además entran preferentemente en consideración

1 sistemas de anillo de 6 miembros con 1 a 3, preferentemen-  
te con 1 a 2, átomos de nitrógeno, tales como por ejemplo  
piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo,  
5 pirimidilo, preferentemente pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo,  
triazinilo, preferentemente 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-  
-triazin-4-ilo, piridazinilo, especialmente piridazin-3-  
-ilo y pirazinilo. Son preferidos los radicales piridilo,  
pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo y piridazinilo, especialmen-  
te los piridin-N-óxidos y piridazin-N-óxidos.

10 El radical  $R_5$  puede estar sustituido una o va-  
rias veces en el significado de heterociclo, entrando en  
consideración por ejemplo los siguientes sustituyentes:

Grupos alcoholo de cadena recta o ramificados  
con por ejemplo 1 a 15 átomos de carbono, tales como por  
15 ejemplo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo,  
ter-butilo, n-hexilo, undecilo y pentadecilo, preferente-  
mente los de 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejem-  
plo metilo, etilo, así como grupos alcoholo de bajo peso  
molecular con 1 a 4 átomos de carbono, tales como por  
20 ejemplo metilo, que están sustituidos, por ejemplo con  
arilo, tal como por ejemplo fenilo o tienilo, con ariloxi  
por ejemplo fenoxi, con alcoholoxi de bajo peso molecular  
tal como por ejemplo metoxi y etoxi, con alcoholoxicarbo-  
nilo de bajo peso molecular, tal como por ejemplo metoxi-  
25 carbonilo o etoxicarbonilo, con halógeno, tal como por

1. ejemplo cloro o bromo, con hidroxilo, con acilamido alifático, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo acetamido, con acilamido aromático, tal como por ejemplo benzamido, con amino, con alcoholamino de 1 a
- 5 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilamino o etilamino, con dialcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo dimetilamino o dietilamino, pudiendo estar cerrados también los radicales alcohol del grupo dialcoholamino para formar un anillo de 5 a 7 miembros,
- 10 eventualmente interrumpido por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno o nitrógeno, tal como por ejemplo morfolino o piperazino, con trifluorometilo con ciano, con carbamoilo, con carboxi, con carboxialcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo
- 15 carboximetoxi, con cianoalcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo cianometiloxi, con carbamoilalcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo carbamoilmetoxi, con alcoholoxicarboniloxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol,
- 20 tal como por ejemplo metoxicarboniloxi, con sulfo, con alcohol-sulfo, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilsulfonilo, con sulfamoilo, con fosfonilo, con alcoholcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo metilcarbamoilo,
- 25 tal como por ejemplo metilcarbamoilo, con dialcoholcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono

- 1 en el alcoholilo, tal como por ejemplo dimetilcarbamoilo, con alcoholilsulfamoilo o dialcoholilsulfamoilo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilsulfamoilo o dimetilsulfamoilo, con carboxialcoholilcarboxamido, preferentemente
- 5 con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo semiamida de ácido succínico, con cianoalcoholilcarboxamido, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo mononitramidamida de ácido malónico, con alcoholoxicarbonilalcoholilcarboxamido, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono en cada uno de los grupos alcoholilo, pudiendo estar sustituido eventualmente además de manera adicional el nitrógeno de carboxamido, tal como por ejemplo semiamida de éster metílico de ácido succínico, N-metil-semiamida de éster metílico de ácido succínico.
- 15  $R_5$  en el significado de heterociclo puede estar sustituido además con cicloalcoholilo con 3 a 8 átomos de carbono, tal como por ejemplo ciclopentilo y ciclohexilo, con alcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metoxi y etoxi, alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono,
- 20 tal como por ejemplo alilo, alqueniloxi con 3 a 5 átomos de carbono, tal como por ejemplo aliloxi, alcoholiltio y alqueniiltio con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metiltio y aliltio, alcoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo, tal como por ejemplo metoxicarbonilo,
- 25 alcoholilcarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholilo,

- 1 tal como por ejemplo acetilo, arilcarbonilo, tal como por ejemplo benzoilo, carboxialcoholoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo carboximetiloxicarbonilo, cianoalcoholoxicarbonilo con 1 a 4
- 5 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo cianometiloxicarbonilo, carbamoilalcoholoxicarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo carbamoilmetiloxicarbonilo, alcoholoxicarbonilamino con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoxi, tal como por ejemplo
- 10 etoxicarbonilamino, carboxialcoholitio, con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo carboximetiltio, amino, arilamino, tal como por ejemplo fenilamino, heteroarilamino, tal como por ejemplo pirid-2-il-amino, pirid-4-il-amino, monoalcoholamino y dialcoholamino con 1 a 4
- 15 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, pudiendo estar cerrados también los dos sustituyentes alcohol para formar un anillo de 5 a 7 miembros, interrumpido eventualmente por heteroátomos, tales como por ejemplo oxígeno o nitrógeno, tal
- 20 como por ejemplo morfolino, piperidino, pirrolidino, y piperazino, carboxialcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo carboximetilamino, cianoalcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo cianometilamino, alcoholoxicarbonilalcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoxi o
- 25

1 alcoholo, tal como por ejemplo metoxicarbonilmetilamino,  
sulfoalcoholamino con 1 a 4 átomos de carbono, tal como  
por ejemplo sulfometilamino, sulfamoilalcoholamino con 1  
5 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo sulfamoilme-  
tilamino, alcoholisulfamoilalcoholamino, con cada vez 1 a 4  
átomos de carbono en el alcoholo, tal como por ejemplo me-  
tilsulfamoilmetilamino, dialcoholisulfamoilalcoholamino con  
cada vez 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo di-  
10 metilsulfamoilmetilamino, alcoholoxisulfonilalcoholamino  
con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo o alcoholoxi,  
tal como por ejemplo metoxisulfonilmetilamino, óxido, hi-  
droxi, hidroxialcoholo con 1 a 4 átomos de carbono en el  
alcoholo, tal como por ejemplo hidroximetilo y hidroxieti-  
15 lo y halógeno, carboxialcoholcarboniloxi con 1 a 4 átomos  
de carbono-alcoholo, tal como por ejemplo carboximetilcar-  
boniloxi, cianalcoholcarboniloxi con 1 a 4 átomos de car-  
bono en el alcoholo, tal como por ejemplo cianometilcarbo-  
niloxi, alcoholoxicarbonilalcoholcarboniloxi con cada vez  
20 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo, tal como por ejem-  
plo metoxicarbonilmetilcarboniloxi, carboxialcoholoxi con  
1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo, tal como por ejem-  
plo carboximetiloxi, cianalcoholoxi con 1 a 4 átomos de  
carbono en el alcoholo, tal como por ejemplo cianometoxi,  
alcoholoxicarbonilalcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono  
25 en el alcoholoxi, tal como por ejemplo metoxicarbonilmetoxi,

1 carbamoilalcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono en el al-  
coholo, tal como por ejemplo carbamoilmetoxi, carbamoilal-  
coholcarboniloxi con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo,  
tal como por ejemplo carbamoilmetilcarboniloxi, sulfu  
5 alcoholoxi con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejem-  
plo sulfometoxi, sulfamoilalcoholoxi con 1 a 4 átomos de  
carbono, tal como por ejemplo sulfamoilmetoxi, nitro, ciao-  
no, halógeno, preferentemente cloro, trifluorometilo, mer-  
capto, carbóxi, carbamoilo, carboxialcoholaminocarbonilo  
10 con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo, tal como por  
ejemplo carboximetilaminocarbonilo, carbamoilalcoholamino  
carbonilo, con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo, tal  
como por ejemplo carbamoilmetilaminocarbonilo, alcoholoxi-  
carbonilalcoholaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono  
15 en el alcoholo o alcoholoxi, tal como por ejemplo metoxi-  
carbonilmetilaminocarbonilo, radicales arilo, tales como  
por ejemplo fenilo, fenilo sustituido, tal como por ejemplo  
alcoholoxifenilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo-  
loxi, tal como por ejemplo metoxifenilo y etoxifenilo,  
20 fenilo, tal como por ejemplo clorofenilo, hidro-  
xifenilo, aminofenilo, alcoholaminofenilo o dialcoholamino-  
fenilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoholo, tales  
como por ejemplo metilaminofenilo o dimetilaminofenilo,  
alcoholifenilo, especialmente alcoholifenilo con 1 a 4 átomos  
25 de carbono en el alcoholo, tal como por ejemplo ter-butilfe

- 1 nilo, toliilo o cetilfenilo, hidroxialcoholifenilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo hidroxietilfenilo, halogenoalcoholifenilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo trifluorometilfenilo o clorometilfenilo, alcoholoxialcoholifenilo con 5 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol o alcoholoxi, tal como por ejemplo metoximetilfenilo, alquenilfenilo con 2 a 6, preferentemente con 3 a 5, átomos de carbono en el alqueno, tal como por ejemplo alilfenilo, alqueniloxifenilo con 10 2 a 6, preferentemente 3 a 5 átomos de carbono en el alqueniloxi, tal como por ejemplo aliloxifenilo, cianofenilo, carbamoilfenilo, carboxifenilo, alcoholoxicarbonilfenilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo metoxicarbonilfenilo, alcoholcarboniloxifenilo con 15 1 a 4 átomos de carbono en el alcohol, tal como por ejemplo acetoxifenilo, sulfofenilo, alcoholoxisulfofenilo con 1 a 4 átomos de carbono en el alcoxi, tal como por ejemplo metoxisulfofenilo, sulfamoilfenilo, nitrofenilo, bifenilo, o radicales naftilo o heterocíclicos sustituidos eventualmente de forma correspondiente, que se derivan de 20 anillos heterocíclicos de 5 ó de 6 miembros con 1 a 4 heteroátomos, especialmente nitrógeno, azufre u oxígeno, tal como por ejemplo piridilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, tiazolilo, N-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo y triazolilo. 25

1                    Como sustituyentes para R<sub>5</sub> en el significado de heterociclo entran en consideración además:

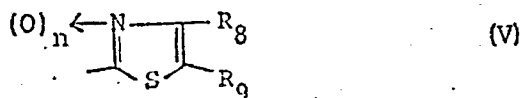
                  Cianoalcoholaminocarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo cianometilaminocarbonilo,  
5                    carboxialcoholcarboxamido con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo semiamida de ácido succínico, alcoholoxi-  
                  alcoholcarboxamido con 1 a 4 átomos, tal como por ejemplo semiamida de éster metílico de ácido succínico, cianoalcoholcarboxamido con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por  
10                    ejemplo nitrilmonoamida de ácido malónico, alcoholcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilaminocarbonilo, dialcoholcarbamoilo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo dimetilaminocarbonilo, pudiendo estar cerrados los dos radicales alcoholo todavía para formar un anillo carbocíclico con 5 a 7 átomos de carbono, que  
15                    puede estar interrumpido por nitrógeno, azufre u oxígeno, tal como por ejemplo morfolinocarbonilo, alcoholoxicarbonilalcoholoxialcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metiloxicarbonilalcoholoxialcoholo, alcoholcarbamoilalcoholoxialcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilcarbamoilmetiloximetilo, alcoholoxi-  
20                    alcoholaminocarbonilalcoholo, tal como por ejemplo metiloximetilaminocarbonilmetilo, un grupo amino o un grupo amino sustituido una vez con alcoholo inferior, que puede estar  
25                    acilado mediante ácidos carboxílicos inferiores alifáticos

1 o aromáticos, tal como por ejemplo acetamido o benzamido,  
así como un radical arilo o heteroaromático sustituido con  
trifluorometilo o alcoholcarboxi con 1 a 4 átomos de car-  
bono. El número de 1 a 4 átomos de carbono indicado en  
5 este párrafo se refiere cada vez a un grupo alcohol con-  
tenido en los radicales.

De los anillos de 5 miembros, preferidos según  
la invención para  $R_5$ , con 2 a 4 heteroátomos tales como  
nitrógeno, azufre y oxígeno, siendo por lo menos un hete-  
10 roátomo preferentemente nitrógeno, y anillos de 6 miembros,  
con 1 a 3 heteroátomos, especialmente átomos de nitrógeno,  
se mencionarán los siguientes radicales de las fórmulas  
generales II-VII como ejemplos de radicales especialmente  
preferidos. En las definiciones de los sustituyentes, "in-  
15 ferior" significa cada vez el número de 1 a 4 átomos de  
carbono, en el caso de un radical insaturado, de 2 a 4 áto-  
mos de carbono.

a) Radical tiazolilo de la fórmula general V

20



25

en la que  $R_8$  y  $R_9$  pueden ser iguales o diferentes y repre-  
sentan hidrógeno, alcohol inferior lineal o ramificado,  
que puede estar eventualmente sustituido con halógeno, al-

- 1 cohiloxi inferior, hidroxil, amino, alcoholamino inferior,  
dialcoholamino inferior, trifluorometilo o fenilo, alque-  
nilo inferior lineal o ramificado, un anillo carbocíclico  
con 3 a 8 átomos de carbono, amino, alcoholamino inferior,  
5 dialcoholamino inferior, acilamino alifático inferior, car-  
boxialcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholo inferior,  
carbamoilalcoholo inferior, carboxil, carbamoilo, ciano,  
cianoalcoholo, alcoholoxicarbonilo inferior, carboxialcoholo  
aminocarbonilo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholaminocar-  
10 bonilo inferior, cianoalcoholaminocarbonilo, carboxialcoholo  
carboxamido inferior, alcoholoxicarbonilalcoholcarboxamido  
inferior, cianoalcoholcarboxamido inferior, carboxialcoholo  
tio inferior, un radical heteroarilo eventualmente sustitui-  
do, o un radical fenilo eventualmente sustituido con uno  
15 o dos átomos de halógeno, con alcoholo inferior, con alcoholo  
inferior, con hidroxil, con alcoholamino inferior, con dial-  
coholamino inferior, con alcoholtio inferior, con ciano o  
trifluorometilo, pudiendo formar R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> juntamente un ani-  
llo carbocíclico, eventualmente sustituido, con 5 a 7 áto-  
20 mos de carbono y n representa 0 ó 1.

Como ejemplos pueden mencionarse:

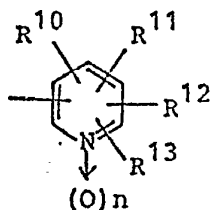
- 1.3-tiazol-2-ilo  
4-metil-1.3-tiazol-2-ilo  
4-ter-butil-1.3-tiazol-2-ilo  
25 4-n-propil-1.3-tiazol-2-ilo

- 1 4-etyl-1.3-tiazol-2-ilo  
5-amino-1.3-tiazol-2-ilo  
5-acetanido-1.3-tiazol-2-ilo  
5-metilamino-1.3-tiazol-2-ilo
- 5 Benzotiazol-2-ilo  
5-cloro-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
- 10 3-oxi-1.3-tiazol-2-ilo  
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
- 15 5-metil-3-oxi-4-fenil-1.3-tiazol-2-ilo  
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
- 20 4-(3-piridil)-1.3-tiazol-2-ilo  
4-carboximetil-1.3-tiazol-2-ilo  
3-carboxi-4-metil-1.3-tiazol-2-ilo  
4-carboxi-1.3-tiazol-2-ilo  
4-etiloxicarboxil-5-amino-1.3-tiazol-2-ilo
- 25 5-amino-carboxi-1.3-tiazol-2-ilo

- 1 5-carboximetilaminocarbonil-1.3-tiazol-2-ilo  
5-carboximetilcarboxamido-1.3-tiazol-2-ilo  
5-carboximetil-4-fenil-1.3-tiazol-2-ilo  
4-(5-nitro-tien-2-il)-1.3-tiazol-2-ilo  
5 4-(4-carboxitien-2-il)-1.3-tiazol-2-ilo  
4-(1-metil-pirrol-2-il)-1.3-tiazol-2-ilo  
4-(5-carbamoil-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 inferior, lineal o ramificado o alqueno, trifluorometilo, alcoholcarbonilo inferior, amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, carboxi, carbamoilo, ciano, alcoholaminocarbonilo inferior, dialcoholaminocarbonilo inferior, alcoholoxicarbonilo inferior, hidroxilo inferior, alcoholoxi inferior, hidroxialcoholo inferior, alcoholtio inferior o nitro, y n representa 0 ó 1.

25

1 Como ejemplos se mencionarán especialmente:

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

pirid-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-pirid-2-ilo

2-carboxi-pirid-4-ilo

3-carboxi-pirid-5-ilo

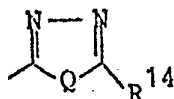
20 4-carboxi-pirid-5-ilo

c) radicales oxadiazolilo, tiadiazolilo y triazolilo de las fórmulas generales VII, VII a y VII b

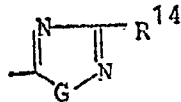
25

02018

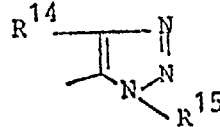
1



VII



VII a



VII b

5

10

15

20

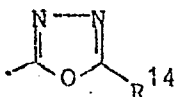
25

en las que Q representa oxígeno, azufre o  $\text{>N} - \text{R}^{15}$  y G representa oxígeno o azufre, y en la que  $\text{R}^{14}$  significa hidrógeno, alcoholo inferior lineal o ramificado, alqueniolo inferior, lineal o ramificado, un anillo carbocíclico con 5 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, hidroxialcoholo inferior, alcoholoxi inferior, alcoholitio inferior, alcoholoxialcoholo inferior, un grupo amino, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos radicales alcoholo inferiores, que pueden formar también juntamente un anillo carbocíclico con 5 a 7 átomos de carbono, significa acilamido inferior alifático o aromático, un grupo aminoalcoholo inferior, que puede estar sustituido eventualmente con uno o dos radicales alcoholo inferiores, lineales o ramificados, que pueden formar juntamente también un anillo carbocíclico con 5 a 7 átomos de carbono o puede estar acilado mediante un ácido carboxílico inferior, aromático o alifático, significa trifluorometilo, alcoholoxicarbonilalcoholamido inferior, carboxialcoholamido inferior, cianoalcoholamido inferior, alcoholoxicarbonilalcoholalcoholo inferior, carboxialcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholo inferior, cianoalcoholo

- 1 inferior, carboxi, carbamoilo, ciano, carbamoilalcoholo inferior, alcoholoxicarbonilo inferior,
- alcoholcarbamoilo inferior, dialcoholcarbamoilo inferior, sulfoalcoholo inferior, sulfamoilalcoholo inferior,
- 5 alcoholilsulfamoilalcoholo inferior, dialcoholilsulfamoilalcoholo inferior, alcoholcarbamoilalcoholo inferior, dialcoholcarbamoilalcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholoxialcoholo inferior, carboxialcoholoxialcoholo inferior, carbamoilalcoholoxialcoholo inferior, alcoholcarbamoilalcoholoxialcoholo inferior, alcoholoxialcoholamino-
- 10 carbonilalcoholo inferior, carboxialcoholitio inferior, y un radical arilo o heterocíclico sustituido eventualmente con uno o dos átomos de halógeno, con hidroxilo inferior, con alcoholoxi inferior, con alcoholo inferior, lineal o ramificado con alquenilo inferior, lineal o ramificado, con trifluorometilo, con ciano con amino, con carboxi, con alcoholoxicarbonilo inferior, con sulfo, con carbamoilo, con sulfamoilo, con alcoholcarboxi inferior, con alcoholcarbonilo inferior, con alcoholamino inferior, con nitro, con dialcoholamino inferior, significa preferentemente un radical
- 15 fenilo, naftilo, tienilo, furilo, tiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, o piridilo o un grupo arilamino o heteroarilamino o arilalcoholo inferior y en la que
- 20
- 25  $R^{15}$  puede ser hidrógeno, alcoholo inferior, li-

1 neal o ramificado, alquenilo inferior, lineal o ramificado,  
carboxialcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholo, cian-  
alcoholo inferior, sulfoalcoholo inferior, sulfamoilal-  
alcoholo inferior, alcohol sulfamoilalcoholo inferior, dial-  
5 alcohol sulfamoilalcoholo inferior, alcohol carbamoilalcoholo  
inferior, dialcohol carbamoilalcoholo inferior, alcoholoxi-  
carbonilalcoholoxialcoholo inferior, carboxialcoholoxial-  
alcoholo inferior, carbamoilalcoholoxialcoholo inferior, al-  
cohol carbamoilalcoholoxialcoholo inferior, hidroxil, hidro-  
10 xialcoholo inferior, un grupo amino, que puede estar even-  
tualmente acilado con un ácido carboxílico inferior alifá-  
tico o puede estar alcoholado con uno o con dos radicales  
alcoholo inferiores, puede ser arilalcoholo inferior, al-  
coholoxialcoholo inferior, un anillo carbocíclico con 5 a  
15 7 átomos de carbono, un radical pirrolilo, que puede estar  
eventualmente sustituido con uno o dos grupos alcoholo in-  
feriores, un radical arilo o heterocíclico sustituido even-  
tualmente con carboxi, ciano, trifluorometilo, carbamoilo,  
amino, alcoholamino inferior, dialcoholamino inferior, al-  
coholo inferior, sulfo, sulfamoilo, alcoholoxicarbonilo in-  
20 ferior, hidroxil, hidroxialcoholo inferior, alcohol carbonilo  
inferior o alcoholoxi inferior, preferentemente puede ser  
radical fenilo o radical piridino.

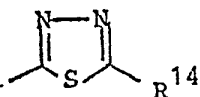
Como ejemplos se mencionarán especialmente para



- 1 1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 2-metil-1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 2-fenil-1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 2-(4-fluorofenil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 5 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  
 2-(3-piridil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 10 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  
 2-propil-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 15 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  
 2-(3-tienil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 20 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  
 2-(3-tolil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 25 2-(4-hidroxifenil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo

- 1 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  
 2-(4-imidazolil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 5 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  
 2-carbamoil-1.3.4-oxadiazol-5-ilo
- 10 2-(N-metilcarbamoil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 2-(N-etilcarbamoil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 2-(N.N-dimetilcarbamoil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 2-(N.N-dimetilaminometil)-1.3.4-oxadiazol-5-ilo  
 para

15



- 1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
 2-butil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 20 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
- 25 2-metilamino-1.3.4-tiadiazol-5-ilo

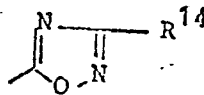
- 1 2-(N-metilacetamido)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-isobutilamino-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-piperidino-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-pirrolidino-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 5 2-aminometil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-acetamidometil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-benzamido-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-( $\beta$ -piperidinoetil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-(2-piridilamino)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 10 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
- 15 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-metiltio-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-(2-piridil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 20 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  
2-(3-furil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 25 2-metil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo

- 1 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  
2-(1-naftil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 5 2-(2-quinolil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-(1-isoquinolil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-( $\beta$ -metoxicarbonilpropionilamido)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-( $\beta$ -carboxipropionilamido)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-carboximetoximetil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 10 2-etiloxicarbonilmetil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-carboximetil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-( $\alpha$ -carboxiacetamido)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-( $\alpha$ -cianoacetamido)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-metoxicarbamoilacetamido)-1H-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 15 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  
2-(2-acetamidoetil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 20 2-(2-aminoetil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-hidroxiemetil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-(2-hidroxietil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-(isobutiriloximetil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
2-(etoxicarbonilmetoximetil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo
- 25 2-(carbamoilmetoximetil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo

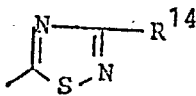
- 1 2-(N-metilcarbamoil)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
 2-isobutil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
 2-metoxipropilaminocarbonylmetil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
 2-carboxietil-1.3.4-tiadiazol-5-ilo

- 5 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-carboxibenzoilamino-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
 2-(1-carboxietiltio)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo

- 10 2-(1-carboxi-1-metiletíl)-1.3.4-tiadiazol-5-ilo  
 para



- 15 1.2.4-oxadiazol-5-ilo  
 3-metil-1.2.4-oxadiazol-5-ilo  
 3-fenil-1.2.4-oxadiazol-5-ilo  
 para

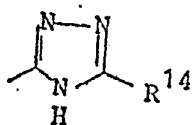


- 20 1.2.4-tiadiazol-5-ilo  
 3-fenil-1.2.4-tiadiazol-5-ilo  
 25 3-metilmercapto-1.2.4-tiadiazol-5-ilo

HOE 77/f 079

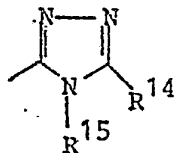
- 1 3-metil-1.2.4-tiadiazol-5-ilo  
 3-etil-1.2.4-tiadiazol-5-ilo  
 para

5



- 2-metil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-etil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 10 2-amino-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 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  
 15 2-hidroxi-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-(4-piridil)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 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  
 20 2-acetamido-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-propionilamido-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 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  
 25 2-(3-furil)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo

- 1 2-metoximetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 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
- 5 2-(4-clorofenil)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-(2-metilpirid-4-il)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-fenoximetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-etoximetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-(2-etoxietil)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo
- 10 2-aminoetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-acetamidometil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-etiloxicarbonilmetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-( $\beta$ -carbometoxipropionilamido)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carboximetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo
- 15 2-carboximetoximetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-(etiloxicarbonilmetoximetil)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-etoxicarbonil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carbamoil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carbamoilmetoximetil-1H-1.3.4-triazol-5-ilo
- 20 2-(N-etilcarbamoilmetoximetil)-1H-1.3.4-triazol-5-ilo  
 para



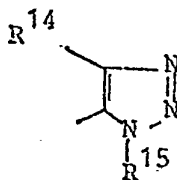
con R<sup>15</sup>  $\neq$  hidrógeno

- 1 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
- 5 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
- 10 1-metil-2-(2-piridil)-1.3.4-triazol-5-ilo
- 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
- 15 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
- 20 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
- 25 1-isopropil-1.3.4-triazol-5-ilo

- 1 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
- 5 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
- 10 2-hidroxi-1-fenil-1.3.4-triazol-5-ilo  
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-( $\beta$ -dietilaminoetil)-1-fenil-1.3.4-triazol-5-ilo
- 15 1-(4-etoxifenil)-2-( $\beta$ -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
- 20 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
- 25 1-amino-2-(2-hidroxifenil)-1.3.4-triazol-5-ilo

- 1 1-amino-2-fenil-1.3.4-triazol-5-ilo  
1-amino-2-(4-fluorfenil)-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
- 5 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
- 10 2-fenil-1-fenilamino-1.3.4-triazol-5-ilo  
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
- 15 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
- 20 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
- 25 1-(4-etoxifenil)-2-fenil-1.3.4-triazol-5-ilo

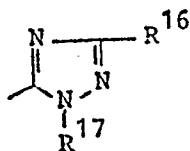
- 1 1-(4-etocefenil)-2-(4-aminofenil)-1.3.4-triazol-5-ilo  
 1.2-difenil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 1.2-di-para-tolil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 1-alil-2-fenil-1.3.4-triazol-5-ilo
- 5 1-amino-2-carboximetil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carboximetil-1-metil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carboximetoximetil-1-metil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 1-carboximetil-2-trifluorometil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 1-carbamoilmetil-2-trifluorometil-1.3.4-triazol-5-ilo
- 10 1-sulfoetil-2-trifluorometil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-etoxicarbonilmetoximetil-1-metil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carbamoil-1-metil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-carbamoilmetoximetil-1-metil-1.3.4-triazol-5-ilo  
 2-etoxicarbonil-1-(4-metoxibencil)-1.3.4-triazol-5-ilo
- 15 1-amino-2-carboximetiltio-1.3.4-triazol-5-ilo  
 para



- 20 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
- 25 1.4-dietil-1.2.3-triazol-5-ilo

- 1 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  
5 4-(2-carboxi-2-metilpropil)-1H-1.2.3-triazol-5-ilo  
4-N-metilcarbamoil-1H-1.2.3-triazol-5-ilo  
4-N-etilcarbamoil-1H-1.2.3-triazol-5-ilo  
4-N-propilcarbamoil-1H-1.2.3-triazol-5-ilo  
4-N-butilcarbamoil-1H-1.2.3-triazol-5-ilo

10 d) radical triazolilo de la fórmula general VIII



15

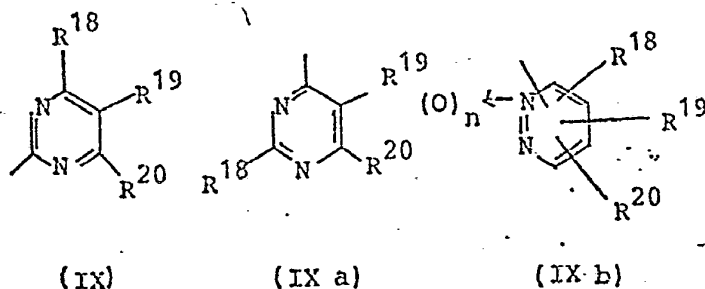
en la que  $R^{16}$  y  $R^{17}$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan alcoholo inferior, lineal o ramificado, alqueni-  
lo inferior, lineal o ramificado, alcoholoxialcoholo infe-  
rior, hidroxil, hidroxialcoholo, alcoholoxi inferior, alco-  
hilcarbonilo inferior, o un radical fenilo eventualmente  
20 sustituido, y además  $R^{16}$  puede representar hidrógeno.

Como ejemplos se mencionarán especialmente:

- 1-metil-1.2.4-triazol-5-ilo  
1-butil-1.2.4-triazol-5-ilo  
25 1-fenil-1.2.4-triazol-5-ilo

- 1 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  
 5 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

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



15

20 en las que  $R^{18}$  hasta  $R^{20}$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, lineal o ramificado, alqueno inferior, lineal o ramificado, mercapto, alcoholito inferior, hidroxil, hidroxialcoholo inferior, alcoholoxi inferior, alcoholcarbonilo inferior, alcoholoxialcoholo inferior, un grupo amino, que puede estar eventualmente sustituido con uno o dos radicales alcoholo inferiores, carboxialcoholo inferior, carboxi, ciano, alco

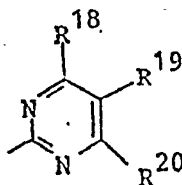
25

02018

1 hiloxicarbonilo inferior, un grupo carbamoilo, que puede  
estar eventualmente sustituido con uno o dos grupos alcohi-  
lo inferiores, que pueden formar a su vez un anillo carbo-  
5 cíclico con 5 a 7 átomos de carbono, que puede estar inte-  
rrumpido eventualmente por nitrógeno o azufre, significan  
alcoholoxicarbonilalcoholamido inferior, carboxialcoholami-  
do inferior, cianoalcoholo inferior, un radical fenilo even-  
tualmente sustituido o carboxialcoholitio inferior, y los  
anillos heterocíclicos pueden estar también parcialmente  
10 hidrogenados y n representa 0 ó a 1.

Como ejemplos se mencionarán especialmente:

para



15

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  
20 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  
25 4-metil-pirimidin-2-ilo

1 4.6-dimetil-pirimidin-2-ilo

4-mercapto-pirimidin-2-ilo

4-metiltio-pirimidin-2-ilo

1.4.5.6-tetrahidropirimidin-2-ilo

5 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-carboxílico

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

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

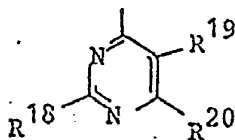
4-hidroxi-5-piperidino-carbonil-pirimidin-2-ilo

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

4-( $\beta$ -carboxipropionilamido)-6-hidroxi-pirimidin-2-ilo

5-cianoetil-4-hidroxi-6-metilpirimidin-2-ilo

15 para



20 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

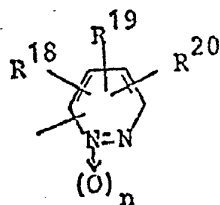
5-etoxicarbonil-6-amino-2-fenil-pirimidin-4-ilo

25 5-ciano-2-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-ilo

02018

- 1 5-acetil-2.6-dimetil-pirimidin-4-ilo  
5-etoxicarbonil-2.6-dimetil-pirimidin-4-ilo  
2-hidroxil-6-metil-pirimidin-4-ilo  
6-mercapto-2-metil-pirimidin-4-ilo  
5 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  
10 2-amino-4-carboximetiltio-pirimidin-4-ilo

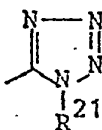
para



- 15 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  
20 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  
25 6-cloro-1-oxi-piridazin-3-ilo

- 1 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
- 5 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
- 10 6-mercaptopiridazin-3-ilo

f) radical tetrazolilo de la fórmula general X



(X)

15

en la que R<sup>21</sup> representa hidrógeno, alcoholo inferior, lineal o ramificado, alqueno inferior, lineal o ramificado, alcoholoxialcoholo inferior, un radical arilo o heteroarilo eventualmente sustituido, un anillo carbocíclico con 5 a 7 átomos de carbono, arilalcoholo inferior, carboxialcoholo inferior, cianalcoholo inferior, alcoholoxicarbonilalcoholo inferior, sulfoalcoholo inferior, sulfamoilalcoholo inferior, alcohol sulfoalcoholo inferior, alcohol sulfamoilalcoholo inferior, dialcohol sulfamoilalcoholo inferior, carbamoilalcoholo inferior, alcohol carbamoilalcoholo inferior,

20

25

02018

1 dialcoholcarbamoilalcoholo inferior, aminoalcoholo inferior, hidroxialcoholo inferior, o alcoholamidoalcoholo inferior.

Como ejemplos se mencionarán especialmente:

- 5 tetrazol-5-ilo  
1-etil-tetrazol-5-ilo  
1-alil-tetrazol-5-ilo  
1-fenil-tetrazol-5-ilo  
1-butil-tetrazol-5-ilo  
10 1-bencil-tetrazol-5-ilo  
1-(4-fluorofenil)-tetrazol-5-ilo  
1-isopropil-tetrazol-5-ilo  
1-(2-piridil)-tetrazol-5-ilo  
1-ciclohexil-tetrazol-5-ilo  
15 1-(2,4-diclorofenil)-tetrazol-5-ilo  
1-(2-tolil)-tetrazol-5-ilo  
1-(4-nitrofenil)-tetrazol-5-ilo  
1-(4-dimetilaminofenil)-5-ilo  
1-metoximetil-tetrazol-5-ilo  
20 1-metil-tetrazol-5-ilo  
1-propil-tetrazol-5-ilo  
1-ciclopentil-tetrazol-5-ilo  
1-(4-clorofenil)-tetrazol-5-ilo  
1-carboximetil-tetrazol-5-ilo  
25 1-carboxietil-tetrazol-5-ilo

- 1 1-cianometil-tetrazol-5-ilo  
1-sulfometil-tetrazol-5-ilo  
1-sulfoetil-tetrazol-5-ilo  
1-sulfopropil-tetrazol-5-ilo
- 5 1-sulfamoil-tetrazol-5-ilo  
1-sulfamoiletal-tetrazol-5-ilo  
1-(2-N,N-dimetil-sulfamoiletal)-tetrazol-5-ilo  
1-(3-sulfamoilpropil)-tetrazol-5-ilo  
1-(2-sulfo-1-metiletal)-tetrazol-5-ilo
- 10 1-(4-sulfobutil)-tetrazol-5-ilo  
1-(2-carbamoiletal)-tetrazol-5-ilo  
1-(N-metilcarbamoilmetil)-tetrazol-5-ilo  
1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-tetrazol-5-ilo  
1-(2-carbamoilpropil)-tetrazol-5-ilo
- 15 1-(3-carboxipropil)-tetrazol-5-ilo  
1-(2-carboxi-1-metiletal)-tetrazol-5-ilo  
1-(4-dimetilaminofenil)-tetrazol-5-ilo  
1-acetamidoetil-tetrazol-5-ilo  
1-(2-hidroxi-etil)-tetrazol-5-ilo
- 20 1-etoxicarbonilmetil-tetrazol-5-ilo  
1-(2-aminoetil)-tetrazol-5-ilo  
1-(3-metoxipropil)-tetrazol-5-ilo

Si en la definición de los radicales R<sup>8</sup> hasta R<sup>21</sup> no aparecen sustituyentes explicados más detalladamente o referencias a determinados sistemas de anillo, éstos corres-

1 ponden a las explicaciones precedentes sobre las posibilidades generales de sustitución del radical  $R^5$  en el significado de "heterociclo". Al mismo tiempo se explican adicionalmente mediante la recopilación de radicales especiales en tablas anexas en cada caso.

5

Como ejemplos para radicales  $R_5$  heterocíclicos se mencionarán además:

- 1,2,3-tiadiazol-5-ilo
- 1,2,4-tiadiazol-3-ilo
- 10 1,2,5-tiadiazol-3-ilo
- 1,2,5-oxadiazol-5-ilo
- 4,5-dimetil-oxazol-2-ilo
- 4-fenil-oxazol-2-ilo
- Benzoxazol-2-ilo
- 15 Oxazolin-2-ilo
- Imidazol-2-ilo
- Imidazolin-2-ilo
- Bencimidazolin-2-ilo
- 1-metil-imidazolin-2-ilo
- 20 2-furilo
- 2-tiofenilo
- 2-pirrolilo
- 2-tiazolinilo
- 3-isoxazolilo
- 25 3-pirazolilo

- 1 tiatriazol-5-ilo  
Purinilo  
Pirazinilo
- 5 2-metilmercapto-6-fenil-1,3,5-triazin-4-ilo  
5-metil-6-hidroxil-1,3,4-triazin-2-ilo  
5-fenil-4H-1,3,4-tiadiazin-2-ilo  
5-hidroxil-4H-1,3,4-tiadiazin-2-ilo  
3-hidroxil-[4,5,-b]-piridazin-6-ilo  
Tetrazol-[4,5-b]-piridazin-6-ilo
- 10 Si R<sup>5</sup> representa el radical  $P \begin{matrix} Z \\ " \\ R^6 \\ R^7 \end{matrix}$ , los radicales R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, poseen los siguientes significados:
- 15 Alcohilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, preferentemente metilo, alqueno lineal o ramificado con 2 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo alilo, alcoxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo metoxi, etoxi, propiloxi, isobutiloxi, alquenoiloxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo aliloxi,
- 20 arilo, especialmente fenilo, que puede estar también sustituido, por ejemplo, con alcohilo o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo o metoxi, o con halógeno, especialmente cloro,
- 25 anillo carbocíclico con 3 a 8 átomos de carbono,

1. tal como por ejemplo ciclohexilo.

Como ejemplos se mencionarán especialmente:

$\alpha$ ) para Y en el significado de  $-S-P \begin{matrix} \text{S} \\ \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$  el radical de ácido dimetil-ditiofosfínico

5 ácido butil-metil-ditiofosfínico

ácido etil-metil-ditiofosfínico

ácido isobutil-metil-ditiofosfínico

ácido metil-fenil-ditiofosfínico

ácido difenil-ditiofosfínico

10 ácido O-metil-metil-ditiofosfónico

ácido O-etil-metil-ditiofosfónico

ácido O-etil-etil-ditiofosfónico

ácido O-etil-propil-ditiofosfónico

ácido O-metil-(4-metoxifenil)-ditiofosfónico

15 ácido O-metil-isobutil-ditiofosfónico

ácido O-metil-ciclohexil-ditiofosfónico

ácido O.O-dimetil-ditiofosfónico

ácido O.O-dietil-ditiofosfónico

ácido O.O-di-propil-ditiofosfónico

20 y

$\beta$ ) para Y en el significado de  $-S-P \begin{matrix} \text{O} \\ \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$  el radical de ácido O-metil-metiltiofosfónico

ácido O-etil-metil-tiofosfónico

ácido isobutil-metil-tiofosfínico

25 ácido O-etil-etil-tiofosfónico

## 1 ácido O-etil-propil-tiofosfónico

5 Para la caracterización de la configuración del grupo SO en el anillo de cefem se emplea la nomenclatura según R.S. Cahn. Ch. Ingold y V. Prelog, Angew. Chemie 78 (1966), página 413. Un grupo SO en configuración R posee un átomo de oxígeno en posición  $\alpha$ , un grupo SO en configuración S posee un átomo de oxígeno en posición  $\beta$ .  $\alpha$  y  $\beta$  son designaciones antiguas, usuales especialmente en el caso de sustancias naturales para átomos asimétricos.

10 Para obtener los compuestos de la fórmula I con el grupo R<sub>2</sub>O en posición sin, que en el texto presente se reproduce generalmente como  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \text{"} \\ \text{N-OR}_2 \end{array}$  para distinguirla de la

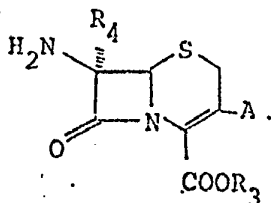
15 posición anti  $\begin{array}{c} \text{-C-} \\ \text{"} \\ \text{R}_2\text{O-N} \end{array}$ , es conveniente procurar que el mate-

20 rial de partida de la fórmula general III esté presente ya como compuesto sin. Si se conservan a continuación las condiciones suaves de reacción usuales para reacciones con compuestos sin, se obtienen por lo regular productos finales sin. Sin embargo, puede suceder ocasionalmente que una cantidad pequeña del compuesto anti correspondiente aparezca también como impureza en el producto final, que -si se desea- puede separarse según métodos conocidos en el laboratorio, tales como por ejemplo recristalización.

25 Lactamas de la fórmula general II utilizables se-

1      gún la invención están descritas en la solicitud de Patente holandesa 73 099 12. Como materiales de partida entran en consideración lactamas de la fórmula XI

5



10      en la que A, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> poseen los significados indicados arriba. Las lactamas de la fórmula XI son conocidas por la bibliografía o pueden prepararse según datos de la bibliografía, por ejemplo según los datos en E.F.Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology, Academic Press, Nueva York y Londres, 1972 o DOS 23 59 402.

15

Las lactamas de la fórmula XI pueden oxidarse preferentemente como ácidos libres o como ésteres, pero también como sales. Es ventajoso proteger el grupo amino en posición 7 mediante grupos protectores de amino fácilmente separables, tales como por ejemplo son usuales en la química de los péptidos. Como grupos separables en medio ácido pueden utilizarse por ejemplo: butil terciario, benzhidrido, ter-butil-oxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, trialcóhilsililo, tal como por ejemplo trimetilsililo. También se ha acredi-

20

25

1 tado la protección del grupo amino en forma de una base de Schiff, separable en medio ácido, mediante reacción con  
5 compuestos carbonílicos reactivos, tales como por ejemplo benzaldehído, salicilaldehído, para-nitrobenzaldehído, furfurool, 5-nitrofurfurool, acetilacetona, éster de ácido acetoacético. Una separación de las bases de Schiff se hace posible también mediante reacción con hidrazina y sus derivados, preferentemente con reactivo de Girard, con fenilhidrazina o con 2,4-dinitrofenilhidrazina.

10 Para la oxidación del azufre en el anillo de cefem son adecuados por ejemplo los métodos conocidos por la bibliografía, que conducen a la formación de enlaces SO y SO<sub>2</sub> mediante oxidación de sulfuros, tal como están descritos por ejemplo en Methodicum Chemicum, volumen 7 (1976),  
15 Hauptgruppenelemente und deren Verbindungen, páginas 693 a 698, por F. Korte, los agentes oxidantes mencionados en la solicitud holandesa mencionada arriba o en E.F. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology, Academic Press, Nueva York y Londres, 1972, preferentemente  
20 la oxidación fotosensibilizada con oxígeno, peróxidos, hidroperóxidos, perácidos, singulete de oxígeno, peróxido de hidrógeno y sus mezclas con ácidos inorgánicos u orgánicos, estables frente a la oxidación, tales como por ejemplo ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético. Los perácidos pueden ser generados también in situ.

25

02018

1 mezclando ácidos con peróxido de hidrógeno. Acido 3-cloro-  
perbenzoico se utiliza ventajosamente de forma directa.

5 Como disolventes para la oxidación son adecuados  
todos los disolventes estables en las condiciones de reac-  
ción, tales como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano,  
cloroformo, cloruro de metileno, ácido acético, ácido fórmico,  
ácido trifluoroacético, glicoldimetiléter, benceno,  
clorobenceno, tetrametilurea, dimetilformamida, dimetil-  
acetanida.

10 Las condiciones de reacción y la cantidad del  
agente oxidante se ajustan al producto final deseado y a  
los sustituyentes presentes en la estructura de cefem. Pa-  
ra la preparación de los sulfóxidos R y S bastan 2 equiva-  
lentes de oxidación (correspondientes a un átomo de oxígeno  
15 activo) o un exceso pequeño. La oxidación para formar  
la sulfona requiere por lo menos 4 equivalentes de oxida-  
ción, siendo posible también para la aceleración de la reac-  
ción un exceso de agente oxidante.

20 Las temperaturas de reacción pueden oscilar en-  
tre aproximadamente  $-20^{\circ}$  y  $+80^{\circ}\text{C}$ , pero se realiza la oxi-  
dación sobre todo en el caso de la preparación de los sul-  
fóxidos a temperatura más baja posible, preferentemente a  
 $-20^{\circ}$  hasta  $+20^{\circ}\text{C}$ .

25 Para la preparación de las lactamas de la fórmu-  
la II con configuración R son adecuados especialmente deri-

1 vados de la fórmula XI; que están protegidos en el grupo 7-amino en forma de una base de Schiff. Grupos protectores de amino acílicos en el grupo 7-amino proporcionan preponderantemente l-sulfóxidos con configuración S.

5 El desdoblamiento y la caracterización de R-sulfóxidos y S-sulfóxidos se hace posible a base de su diferente solubilidad y de su diferente velocidad de elución en caso de separaciones cromatográficas. Otra distinción de los R-sulfóxidos y S-sulfóxidos se hace posible con ayuda de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (véase la bibliografía indicada arriba de E.H. Flynn),

10 La separación de los grupos protectores de amino se efectúa en las condiciones indicadas en la bibliografía para el correspondiente grupo protector. Si  $R_3$  es un grupo inestable frente a los ácidos, tal como por ejemplo butilo terciario y ha de obtenerse éste para reacciones consecutivas, son adecuados como grupos protectores de amino especiales los que son separables con derivados de hidrazina, con tioureas o con bases.

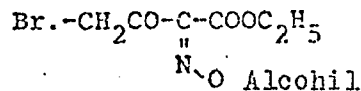
15 20 Los ácidos carboxílicos de la fórmula general III empleados según la invención para la acilación de las lactamas de la fórmula general II pueden prepararse según diferentes procedimientos.

25 Los ácidos carboxílicos de la fórmula general III, empleados para la acilación, pueden prepararse según dife-

1 rentes procedimientos.

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

5



10 y subsiguiente saponificación del grupo éster, efectuándose la reacción convenientemente con una cantidad estequiométrica de tiourea a temperatura ambiente en un disolvente acuoso, tal como por ejemplo acetona, y no debiendo la reacción realizarse durante más tiempo que algunas horas, por ejemplo un máximo de aproximadamente 2 a 3 horas

15

Se puede hacer reaccionar también el grupo  $\alpha$ -carbonilo de un 2-amino-tiazol-4-glioxil-alcoholo sustituido con  $R_1$  en el grupo amino, o del éster aralcohílico con un compuesto de hidroxilamina de la fórmula general  $\text{H}_2\text{N-OR}_2$  y a continuación se puede saponificar el éster obtenido de manera conocida en sí.

20

La preparación de los ésteres de ácidos 2-amino-tiazol-4-glioxílicos empleados para esta reacción se describe en la solicitud de patente alemana P 27 10 902.0.

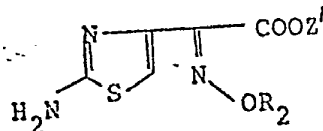
25

Los derivados de hidroxilamina necesarios para la reacción

1 son conocidos la mayor parte de las veces o pueden prepara-  
rarse fácilmente según los datos de la bibliografía.

La reacción de los dos componentes se efectúa  
en las condiciones descritas en la bibliografía, para la  
5 reacción de derivados de ácido glioxílico con hidroxilami-  
na y sus derivados sustituidos en O.

Compuestos de la fórmula III en la que R<sub>1</sub> repre-  
senta un grupo acilo, pueden obtenerse fácilmente y en ren-  
dimientos elevados mediante acilación de los compuestos,  
10 descritos anteriormente, de la fórmula general



en la que z representa alcoholo  
inferior o aralcoholo,

15 con derivados de ácido carboxílico capaces de reaccionar.

Como favorable se ha manifestado el empleo de  
halogenuros de ácidos, especialmente de cloruros de ácidos  
y de bromuros de ácidos. Sin embargo es especialmente ven-  
tajosa la utilización de anhídridos simétricos o asimétri-  
20 cos. La acilación se efectúa en presencia de bases, tales  
como por ejemplo trietilamina, preferentemente a tempera-  
tura ambiente o especialmente a temperaturas disminuidas  
todavía más en disolventes orgánicos, que no impiden la  
reacción, especialmente en hidrocarburos halogenados, tales  
25 como por ejemplo cloruro de metileno, cloroformo o tetra-

1 cloroetileno. Los ésteres obtenidos se transforman a con-  
tinuación en los ácidos carboxílicos libres.

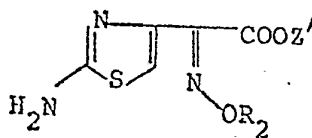
5 Si en la fórmula III  $R_1$ , en el significado de  
acilo, representa un radical acilo alifático, que está sus-  
tituido además con un radical nucleófilo, definido en Y,  
tal como por ejemplo con un nucleófilo de nitrógeno o de  
oxígeno, pero especialmente con el grupo nucleófilo de  
azufre  $R_5-S-$ , teniendo  $R_5$  el significado indicado arriba,  
la acilación descrita anteriormente se efectúa convenientemente  
10 con derivados activados de ácidos  $\alpha$ -halogenoalcoholi-  
cos, tales como por ejemplo cloruro de cloroacetilo, clo-  
ruro de  $\alpha$ -bromopropionilo o bromuro de bromoacetilo, que  
pueden llevar en posición  $\alpha$  también además arilo, prefe-  
rentemente fenilo, y a continuación se hace reaccionar el  
15 halógeno con un mercaptano de la fórmula  $HS-R_5$  y se inter-  
cambia de esta manera por  $-SR_5$ .

La reacción de intercambio se efectúa en disol-  
ventes orgánicos o inorgánicos, preferentemente en agua,  
en presencia de bases orgánicas o inorgánicas, tales como  
20 por ejemplo trietilamina o bicarbonato de sodio, por ejem-  
plo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 10  
y 80°C, pero especialmente a temperatura ambiente.

Si en la fórmula III el radical  $R_1$  representa  
un grupo arilsulfonilo o alcoholisulfonilo, se obtienen es-  
25 tos compuestos de la fórmula III mediante reacción de deri-

1 vados activados de ácido alcohilsulfónico o de ácido aril  
sulfónico con compuestos de la fórmula

5



y subsiguiente saponificación.

10

Como derivados activados de ácido sulfónico en-  
tran en consideración especialmente los halogenuros de  
ácidos sulfónicos, conocidos por la bibliografía, tales  
como por ejemplo cloruros de ácidos sulfónicos, así como  
los anhídridos simétricos.

15

La reacción se efectúa en presencia de bases en  
disolventes orgánicos, que no impiden la reacción. Como  
bases son adecuadas sobre todo bases orgánicas, tales co-  
mo por ejemplo N.N-dimetilanilina o trietilamina. Como di-  
solventes 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, tales como dimetilformamida o dimetil-  
acetamida. La reacción se realiza convenientemente a tem-  
peratura ambiente.

20

25

Si en la fórmula general III el radical  $R_1$  re-  
presenta un grupo fácilmente eliminable de nuevo, su in-

1        introducción en el grupo amino puede efectuarse de la manera  
conocida a partir de la química de los péptidos para gru-  
pos protectores de amino (véase el libro, mencionado más  
abajo, de Schröder, Lübke, The Peptides, volumen 1º (1965),  
5        página 3). Si tal grupo representa por ejemplo trifenil-  
metilo, su introducción puede efectuarse con trifenilclo-  
rometano, realizándose la reacción convenientemente en un  
disolvente orgánico, tal como por ejemplo hidrocarburos  
halogenados en presencia de bases.

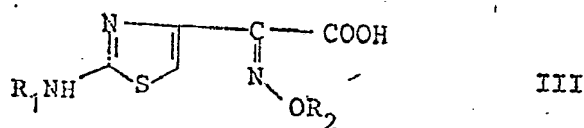
10        Como hidrocarburos halogenados se han acredita-  
do de manera especial aquí cloroformo y cloruro de metile-  
no. Como bases pueden mencionarse especialmente las aminas  
terciarias, tales como por ejemplo trietilamina o N-metil-  
morfolina.

15        No sólo en la preparación del ácido carboxílico  
III, que contiene un grupo  $\begin{array}{c} -C- \\ \parallel \\ N-OR_2 \end{array}$  en posición  $\alpha$ , sino  
también en todas las demás reacciones es conveniente uti-  
lizar condiciones de reacción lo más suaves y cuidadosas  
20        posibles, tales como son conocidas por la bibliografía pa-  
ra el técnico, para reacciones con compuestos  $\alpha$  y  $\beta$ -lacta-  
mas, tales como por ejemplo ninguna temperatura elevada,  
tiempos de reacción lo más cortos posible, ningún exceso  
esencial de un componente de reacción ácido, etc., a fin  
25        de evitar un rebatimiento eventualmente posible del grupo

1 oxima a la forma anti y un desdoblamiento del anillo de  $\alpha$ -lactama.

Los derivados capaces de reaccionar de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III

5



10 capacitados para la formación de amidas, utilizados según la invención para la reacción de acilación a), pueden obtenerse según procedimientos conocidos por la bibliografía a partir de los ácidos carboxílicos. Como ejemplo de derivados capaces de reaccionar pueden mencionarse los ésteres

15 res activados, los, por ejemplo, ésteres para-nitrofenílicos, ésteres triclorofenílicos, azidas o anhídridos. Un procedimiento preferido para la activación del grupo carboxilo consiste en transformarlo en un anhídrido simétrico. Los procedimientos para la preparación de los anhídridos

20 simétricos son conocidos por la bibliografía y corresponden a los métodos empleados generalmente en la química de los péptidos. Por ejemplo, a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula general III con agentes de condensación, tales como por ejemplo carbodiimidas disustituídas

25 en N,N, tales como por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida,

1 los anhídridos internos, que se llevan a continuación a  
reacción, en disolventes orgánicos, con los ácidos amino-  
cefemcarboxílicos de la fórmula II.

5 La preparación de los compuestos de la fórmula  
general I mediante acilación de compuestos de la fórmula  
II con los ácidos carboxílicos de la fórmula III puede  
realizarse en condiciones experimentales variables por  
ejemplo empleando diferentes disolventes. Como disolventes  
son adecuados por ejemplo disolventes orgánicos, tales co-  
10 mo por ejemplo hidrocarburos halogenados, por ejemplo clo-  
ruro de metileno, o cloroformo, pero también agua o mez-  
clas de agua y de disolventes orgánicos, que se mezclan  
intensamente con agua. Para una buena realización de la  
reacción es conveniente llevar a disolución los derivados  
15 de aminolactama de la fórmula II.

Si se emplean lactamas de la fórmula general II,  
en la que  $R_3$  representa uno de los grupos éster definidos  
arriba, la reacción se efectúa preferentemente en disol-  
ventes orgánicos, en los que los ésteres son bien solubles  
20 en la mayor parte de los casos. Como ejemplos de tales di-  
solventes pueden mencionarse los hidrocarburos halogenados,  
tales como por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo,  
pero también amidas terciarias, tales como por ejemplo di-  
metilformamida o dimetilacetamida.

25 Los grupos éster expuestos arriba en  $R_3$  abarcan

1 por una parte los que son conocidos a partir de la química  
de los péptidos como grupos protectores de carboxilo fácil-  
mente separables (véase por ejemplo E.Schröder y K. Lübke,  
5 The Peptides, volumen 1º, Academic Press, Nueva York y Lon-  
dres, 1965, página 52). Sin embargo éstos abarcan preferen-  
temente grupos éster, cuyo empleo en la administración de  
los productos finales puede ser terapéuticamente ventajoso.  
También aquí el límite puede ser algo vago, ya que por  
ejemplo un éster benzhidrílico puede ser terapéuticamente  
10 aprovechable y al mismo tiempo puede servir también como  
grupo protector.

En caso de empleo de lactamas de la fórmula gene-  
ral II, en la que  $R_3$  representa hidrógeno, los compuestos  
deben llevarse a disolución con adición de bases.

15 Como bases adecuadas para la disolución entran  
en consideración bases inorgánicas u orgánicas. Así, para  
la preparación de soluciones en disolventes orgánicos, se  
han acreditado especialmente las aminas terciarias, tales  
como trietilamina, N,N-dimetilanilina o N-metilmorfolina,  
20 para la preparación de soluciones acuosas especialmente  
los bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbo-  
nato de sodio o bicarbonato de potasio, así como las ami-  
nas terciarias. Las bases se añaden generalmente por lo  
menos en cantidad estequiométrica, referida a la reacción  
25 deseada. Puede ser ventajoso un exceso de base de por ejem-

1 plo aproximadamente 0,1 a 2, especialmente de aproximada-  
mente 0,2 a 0,8 moles.

5 En el caso de compuestos de la fórmula II sensi-  
bles frente a bases, mediante adición continua de la base  
según el desarrollo de la reacción, puede mantenerse cons-  
tante el pH de aproximadamente 4 a 8, preferentemente de 6  
a 7.

10 La disolución de los derivados de aminolactamas  
de la fórmula II puede efectuarse en un amplio margen de  
temperaturas. Sin embargo, no se debería rebasar convenien-  
temente una temperatura de aproximadamente 40°C. En el ca-  
so de derivados sensibles frente a bases se recomienda no  
obstante elegir un margen de temperatura de aproximadamente  
0 a 15°C.

15 A las lactamas de la fórmula II presentes en so-  
lución o eventualmente en suspensión se añaden los derivados  
activados de los ácidos carboxílicos de la fórmula general  
III. La reacción se efectúa de manera conocida en sí. En  
caso de emplearse agua o mezclas de agua y de disolventes  
20 orgánicos como medio de reacción se recomienda mantener un  
margen de temperatura de aproximadamente -5° a +10°C. En  
caso de emplearse disolventes orgánicos la acilación puede  
realizarse también a temperaturas de hasta aproximadamente  
65°C, preferentemente a temperatura ambiente.

25 Para la mejor realización de la reacción, los de-

1 rivados de ácidos carboxílicos activados de la fórmula III  
se recogen en un disolvente que no impide la reacción y  
se incorporan en forma diluida. Si la acilación se realiza  
5 en medio acuoso, pueden utilizarse por ejemplo cetonas an-  
hidras, tales como acetona o metiletacetona, o - con agi-  
tación intensa- éteres, tales como por ejemplo dietiléter  
o diisopropiléter, como disolventes para los derivados ac-  
tivados de ácidos carboxílicos.

10 Si la acilación se realiza en un medio no acuoso,  
se recomienda utilizar el mismo disolvente para la dilu-  
ción de los derivados de ácidos, tal como se utiliza para  
la acilación.

15 Los derivados activados de ácido de la fórmula  
III se utilizan por lo menos en cantidad estequiométrica  
para la consecución de rendimientos elevados. Se ha mani-  
festado como conveniente un exceso de aproximadamente 5 a  
25%.

20 Compuestos de la fórmula I pueden obtenerse tam-  
bién cambiando las etapas, descritas arriba, de la oxida-  
ción de lactamas de la fórmula XI para formar el sulfóxido  
o sulfona de la fórmula II y de la acilación con ácidos  
carboxílicos de la fórmula III. Así, primeramente se pue-  
den acilar las lactamas de la fórmula XI, en que A, R<sub>3</sub> y  
R<sub>4</sub> poseen los significados indicados arriba, pero R<sub>3</sub> no  
25 puede representar hidrógeno, con ácidos carboxílicos de

1 la fórmula III, en la que los radicales  $R_1$  y  $R_2$  poseen los  
significados mencionados arriba, para formar los compues-  
tos de cefem de la fórmula IV. La realización de la acila-  
ción se efectúa de la manera descrita para la reacción de  
5 compuestos de las fórmulas generales II y III. La subsi-  
guiente oxidación para formar sulfóxido o sulfona de la  
fórmula general I puede realizarse en las condiciones de  
reacción indicadas para la oxidación de las lactamas de  
la fórmula general XI para formar compuestos de la fórmula  
10 II. En este caso es superflua una protección del grupo  
amino en posición 7, ya que mediante la etapa precedente  
de la acilación con los ácidos de la fórmula III ya no se  
ataca al grupo 7-amino. La oxidación de compuestos de la  
fórmula general IV proporciona predominantemente sulfóxi-  
15 dos con configuración S, que pueden contener eventualmente  
además sulfóxidos R, que se desdoblan a continuación en  
la forma descrita arriba.

Compuestos de la fórmula IV con A en el signifi-  
cado de  $-CH_2Y$ , representando Y el radical de un compuesto  
20 S-nucleófilo o N-nucleófilo con los significados indicados  
arriba, pueden prepararse de manera conocida en sí, por  
ejemplo mediante reacción de compuestos de la fórmula IV,  
en los que  $R_3$  representa hidrógeno o un catión y el radi-  
cal A significa por ejemplo  $-CH_2-COOCH_3$  ó  $-CH_2$ -halógeno,  
25 con un compuesto que contiene un radical S-nucleófilo o

1 N-nucleófilo, especialmente con compuestos S-nucleófilos de la fórmula  $HSR_5$ , ácido hidrazoico, así como compuestos de piridina, de quinoleína o de isoquinoleína, eventualmente sustituidos.

5 La reacción puede realizarse mediante reacción de un mol de un compuesto de la fórmula IV; en la que los radicales  $R_1, R_2, R_4$  tienen los significados indicados arriba y  $R_3$  representa hidrógeno o un catión y A representa por ejemplo acetoximetilo, con por lo menos un mol de  
10 un compuesto que contiene el radical nucleófilo Y, especialmente de los compuestos mencionados anteriormente como preferidos en un disolvente que no impide la reacción.

Un exceso de los nucleófilos, especialmente del  
15 componente tiol o piridina, quinoleína o isoquinoleína repercute ventajosamente sobre el rendimiento. Si resultaran en este caso cantidades pequeñas del correspondiente compuesto anti, éstas pueden eliminarse de manera usual, por ejemplo mediante recristalización.

Ejemplos de disolventes que no impiden la reac-  
20 ción son agua, acetona, cloroformo, nitrobenzono, cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilformamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo o cualesquiera otros disolventes que no influyen perjudicial-  
25 mente sobre la reacción con favorables disolventes intensamente polares, preferentemente agua. De los disolventes

1 pueden emplearse los disolventes hidrófilos, preferentemen-  
te acetona, metanol, etanol, dimetilformamida, sulfóxido  
de dimetilo, también en mezcla con agua.

5 La reacción se realiza en un margen de pH de 5  
a 8, preferentemente con valor de pH neutro.

Si el compuesto IV (con  $R_3$  = hidrógeno y A, por  
ejemplo, acetoximetilo o clorometilo) o el compuesto nu-  
cleófilo, especialmente  $HS-R_5$ , se emplean en forma libre,  
la reacción se realiza preferentemente en presencia de una  
10 base, por ejemplo de una base inorgánica, tal como un hi-  
dróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino,  
bicarbonato de metal alcalino, tal como por ejemplo bicar-  
bonato de sodio o de potasio, de una base orgánica, tal  
como una trialcohilamina o de una base amónica terciaria.

15 Los compuestos de la fórmula IV y el  $HS-R_5$  pueden utilizar-  
se también directamente en forma de sus sales, preferente-  
mente de las sales sódicas o potásicas.

La temperatura de reacción puede variarse dentro  
de un amplio margen. Por lo regular, la reacción se realiza  
20 a temperatura ambiente o con calentamiento hasta la tempe-  
ratura de reflujo de los disolventes o de mezclas de di-  
solventes empleados, pero convenientemente no por encima  
de aproximadamente 80°C.

25 Compuestos de la fórmula IV, en los que  $R_3$  repre-  
senta hidrógeno o un catión, pueden transformarse en un és-

1 ter ( $R_3$  = grupo éster), en el que se hace reaccionar tal  
ácido o sal de la fórmula IV de manera conocida en sí con  
un compuesto de la fórmula  $R_3-B$ , representando B un grupo  
5 separable activo tal como por ejemplo halógeno, por ejem-  
plo cloro, bromo o yodo, un grupo metilsulfoniloxi o un  
grupo tosiloxi, en un margen de pH de 5 a 8, preferente-  
mente con valor de pH neutro.

El aislamiento de los compuestos de la fórmula  
I desde el medio de reacción puede efectuarse según méto-  
10 dos conocidos en sí, que se ajustan a la solubilidad de  
los compuestos obtenidos y conducen generalmente a produc-  
tos finales amorfos o cristalinos.

Así, por ejemplo, los productos de reacción pue-  
den recogerse eventualmente, después de concentración o  
15 evaporación de la solución, en agua o en disolventes orgá-  
nicos, y después de correspondientes operaciones de purifi-  
cación, tales como por ejemplo filtración, trituración o  
centrifugación, mediante adición de ácidos minerales, con-  
venientemente en una cantidad aproximadamente estequiomé-  
20 trica, a la mezcla de reacción clarificada, se precipitan  
en forma de ácidos carboxílicos libres ( $R_3$  = hidrógeno).  
Como ácidos minerales son adecuados especialmente ácidos  
diluidos, tales como ácido clorhídrico diluido o ácido sul-  
fúrico diluido. También pueden hallar utilización ácidos  
25 orgánicos de muy bajo peso molecular, tales como por ejem-

1 plo ácido fórmico o ácido trifluoroacético, o también  
ácidos arilsulfónicos, tales como por ejemplo ácidos to-  
luenosulfónicos o ácidos naftalenosulfónicos. Ocasional-  
5 mente puede ser también oportuna una liofilización de la  
solución.

Si se emplearon anhídridos simétricos de los  
ácidos carboxílicos de la fórmula III como componentes  
de partida, debe separarse la porción de ácido carboxíli-  
co, liberado en la acilación, según métodos experimenta-  
10 les, usuales, que dependen por ejemplo de su solubilidad,  
cristalinidad o de la capacidad de extracción.

Si se desea, pueden eliminarse grupos protecto-  
res, que fueron incorporados para una protección transi-  
toria del grupo amino del radical aminotiazol, según pro-  
15 cedimientos conocidos por la bibliografía, tales como se  
describen para la química de los péptidos. Si  $R_1$  represen-  
ta por ejemplo un grupo trifenilmetilo, la separación se  
efectúa en medio ácido.

Se han acreditado mezclas de ácido fórmico y  
20 agua, especialmente mezclas de agua y de ácido fórmico en  
la proporción de 1:1 hasta 4:1.

El aislamiento de los compuestos de la fórmula I  
con grupo amino y carboxilo libre puede efectuarse según  
25 métodos experimentales conocidos, por ejemplo en el caso  
de la separación de un grupo trifenilmetilo como trifenil

1 carbinol mediante filtración con succión del trifenilcarbinol y subsiguiente concentración de la solución.

5 Los ésteres resultantes en el caso de la reacción según la invención, cuyo grupo éster tenía una función protectora para el grupo carboxilo, tal como por ejemplo éster para-metoxibencílico, éster para-nitrobencílico o éster ter-butílico, pueden transformarse -si se desea- también de manera conocida por la bibliografía en los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I. Como ya 10 se ha mencionado, es posible sin embargo también conservar grupos éster, que sirven también como grupos protectores de carboxilo, tales como por ejemplo éster benzhidrílico, para la utilización terapéutica.

15 Los ácidos obtenidos de la fórmula I pueden transformarse en sus sales fisiológicamente inocuas, especialmente en las sales de metales alcalinos, tales como por ejemplo las sales sódicas o en las sales con bases orgánicas, preferentemente aminas terciarias, tales como por ejemplo la sal procaínica.

20 La transformación en sales puede efectuarse de manera conocida en sí mediante reacción de un ácido carboxílico de la fórmula general I con la base deseada, por ejemplo con bicarbonato de sodio o con las sales sódicas de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como por ejemplo 25 acetato de sodio, propionato de sodio, hexanoato de sodio.

1 2-etil-hexanoato de sodio o acetato de potasio.

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

5

Compuestos de la fórmula I, en los que  $R_3$  representa un grupo éster, especialmente un éster fisiológicamente compatible, pueden obtenerse directamente mediante utilización del material de partida, correspondientemente esterificado, de la fórmula II, o pueden obtenerse mediante esterificación posterior de compuestos I en que el grupo carboxilo está presente en forma libre o en forma de sal, según procedimientos conocidos por la bibliografía. Para la preparación de ésteres fisiológicamente compatibles y para una variación del grupo éster puede ser ventajosa una esterificación posterior debido a la posibilidad de realización más sencilla.

10

15

Por ejemplo, se obtienen ésteres mediante reacción posterior, si se hacen reaccionar las sales, preferentemente las sales trietilamónicas o las sales de metales alcalinos, preferentemente las sales sódicas, con compuestos halogenalcohólicos reactivos, tales como por ejemplo compuestos cloroalcohólicos, bromoalcohólicos o yodoalcohólicos o compuestos trialcoholamónicos, especialmente con los correspondientes compuestos clorometílicos, bromometí-

20

25

1 licos, yodoalifáticos o trietilamonioalifáticos. Como com-  
puestos halogenoalifáticos reactivos entran en considera-  
ción por ejemplo los compuestos halogenometiloxicarboní-  
licos tales como acetato de clorometilo, propionato de  
5 clorometilo o éster clorometílico de ácido pivalico o las  
ω-halogenometilcetonas, tales como por ejemplo ω-bromo  
acetofenona, cloroacetona, en el núcleo de arilo, tal co-  
mo por ejemplo ω-bromoacetofenona sustituida en el nú-  
cleo fenilo, tal como por ejemplo 5-sulfamilo-4-cloro-ω-  
10 bromoacetofenona, pero también derivados de ácidos halo-  
genoalcoholcarboxílicos, especialmente los derivados de  
ácidos halogenometilcarboxílicos, tales como ácido cloro-  
acético, ácido bromoacético, ésteres de ácido bromoacéti-  
co, tal como por ejemplo los ésteres alifáticos de bajo  
15 peso molecular y eventualmente los ésteres bencílicos,  
tales como el éster para-metoxi-bencílico. Como derivados  
reactivos halogenometílicos se han acreditado las halogeno  
metilcetonas, en las que el grupo 2-alcoholo está susti-  
tuido con alcóxicarbonilo, oximino, óxido o radicales al-  
20 cóximino una o varias veces, tales como por ejemplo la  
1-cloro-(3-metoximino-3-carboetoxi)-acetona o la 1-bromo-  
-3-metoximino-3-carboetoxiacetona, pero también la bromo-  
-3-óxido-3-carboetoxiacetona.

Como derivados halogenoalifáticos reactivos  
25 adicionales se mencionarán los yoduros de alcoholo, ta-

1 les como por ejemplo yoduro de metilo, yoduro de etilo o yoduro de isopropilo, así como los bromuros correspondientes.

5 Para la preparación de ésteres eventualmente sustituidos se mencionará además la reacción de diazocarbonos, tales como por ejemplo diazometano, diazoetano pero también diarilmetildiazometano, tal como por ejemplo difenildiazometano.

10 Otro método de esterificación consiste en hacer reaccionar las sales de metales alcalinos preferiblemente en alcohol, tal como por ejemplo metanol, con sulfocloruros de alcohol, tales 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 efectúa convenientemente en un disolvente que no impide la reacción, tal como por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida o también sulfóxido de dimetilo. La reacción puede realizarse dentro de un amplio margen de temperaturas, por ejemplo a 0 hasta 80°C, pero preferentemente a 30 hasta 20. 50°C, según la actividad del halogenoalcohol.

25 El halogenoalcohol se utiliza por lo menos en cantidad equimolar para la obtención de buenos rendimientos. Como favorable se ha manifestado algunas veces un exceso de hasta 5 equivalentes.

1 Las etapas de procedimiento  $\alpha$ ) hasta  $\delta$ ) posibles según la invención pueden combinarse entre sí dependiendo del producto final pretendido, cambiándose con frecuencia el orden de sucesión.

5 Estas posibilidades de cambio, evidentes para el técnico, de las etapas de reacción, pertenecen igualmente al objeto de la invención.

10 Si  $R_4$  está presente en forma de uno de los grupos transformables en alcoxi inferior, preferentemente en metoxi, descritos anteriormente, esta transformación puede efectuarse de manera conocida por la bibliografía (véase por ejemplo DT-OS 24 40 790).

15 Los compuestos según la invención de la fórmula general I son productos quimioterapéuticos valiosos, que poseen un efecto antimicrobiano muy intenso contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, tienen una eficacia inesperadamente buena contra estafilococos formadores de penicilinasa y tienen también en parte una eficacia fungistática. Debe considerarse como especialmente sorprendente  
20 la elevada eficacia de los sulfóxidos con configuración S.

Los compuestos de la fórmula general I se distinguen por ejemplo por una actividad antimicrobiana considerable contra una serie de bacterias, contra las que las conocidas cefalosporinas apenas son eficaces.

25 Además los compuestos de la fórmula I manifies-

1

tan propiedades toxicológicas y farmacocinéticas favorables, constituyen sustancias activas antimicrobianas valiosas para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

5

La invención se refiere por tanto también a preparados medicinales para el tratamiento de infecciones microbianas, que se caracterizan por un contenido de uno o de varios compuestos según la invención.

10

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

15

Los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa.

20

Preparados medicinales que contienen uno o varios compuestos de la fórmula general I como sustancia activa, pueden prepararse mezclando el (los) compuesto(s) de la fórmula general I con una o varias sustancias excipientes o agentes diluyentes farmacológicamente compatibles, tales como materiales de carga, emulgentes, sustancias lubricantes, correctores del sabor, colorantes, sustancias tampón, y llevándolas a una forma de preparación galénica adecuada, tal como tabletas, grageas, cápsulas o

25

1 a una solución o suspensión adecuadas para la administra-  
ción parenteral. Como agentes excipientes o diluyentes  
pueden mencionarse por ejemplo tragacanto, lactosa, talco,  
5 agar-agar, poliglicolés, etanol y agua. Para la administra-  
ción parenteral entran en consideración preferentemente  
suspensiones o soluciones en agua. Es posible también ad-  
ministrar las sustancias activas como tales sin agentes  
excipientes o diluyentes de forma adecuada, por ejemplo  
en cápsulas.

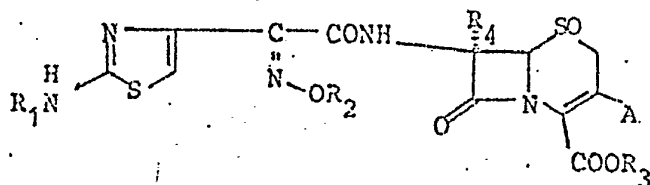
10 Dosis adecuadas de los compuestos de la fórmula  
general I están en aproximadamente 0,4 a 20 g/día, prefe-  
rentemente en 0,5 a 4 g/día para un adulto de aproximada-  
mente 60 kg de peso corporal. Pueden administrarse dosis  
individuales o en general dosis múltiples, pudiendo conte-  
15 ner la dosis individual la sustancia activa en una canti-  
dad de aproximadamente 50 a 1.000 mg, preferentemente de  
100 a 500 mg.

Según la invención, además de los compuestos des-  
critos en los ejemplos de realización, pueden prepararse  
20 los compuestos siguientes, reproducidos en la tabla, refi-  
riéndose los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y A, indicados  
para el compuesto correspondiente, a la estructura funda-  
mental de la fórmula general XII

25

02018

1



(XII)





5

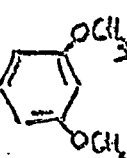
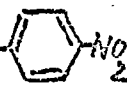
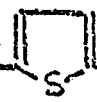
en la que el grupo -OR<sub>2</sub> está en posición sin y SO en configuración R ó S.

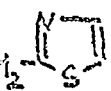

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OC(=O)NH <sub>2</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OC(=O)NHCH <sub>3</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> SC(=O)CH <sub>3</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> SC(=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> SC(=O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -S(=O)CH <sub>3</sub>



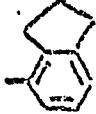
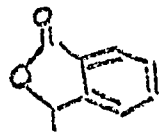
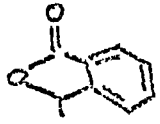
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	H	H	H	-Cl
H	H	H	H	-OCH <sub>3</sub>
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl
H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> F
H	H	H	H	-O C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH
H	-CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCONH <sub>2</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

**POOR  
QUALITY**



$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> SCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S-CO- 
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> SCO-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S-CO- 
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S-CO- 
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S-CO- 
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-Cl
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	-O-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>



$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-C $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C≡CH	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	-CH <sub>3</sub>	-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> - 	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> - 	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CON <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -O CO C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO- 	H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CO- 	H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>		H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>		H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>		H	-CH <sub>2</sub> S COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O CO C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> S COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O CO C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-Cl
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O CO C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-O CH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O CO C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	EtO-CO NH <sub>2</sub>


$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	- OCH <sub>3</sub>	- CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> CO C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> OH
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> OC(=O)NH <sub>2</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> OC(=O)NH-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> -SC(=O)CH <sub>3</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> -SC(=O)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- C <sub>6</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- OCH <sub>3</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> SCO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>2</sub> S-C(=O)CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	- CH <sub>3</sub>

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$-C_2H_5$	$-C(CH_3)_3$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH(C_2H_5)_2$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2OCOC(CH_3)_3$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$		H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$		H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2CO_2H$	H	$-CH_2OCOCH_3$
H	$-C_2H_5$	$-CH_2CCl_3$	H	$-CH_3$
H	$-i-C_3H_7$	- H	$-OCH_3$	$-OCH_3$
H	$-n-C_3H_7$	- H	H	$-OCH_3$
H	$-n-C_3H_7$	H	H	$-Cl$
H	$-n-C_3H_7$	H	H	$-CH_2-S-COCH_3$
H	$-n-C_3H_7$	H	H	$-CH_2-O-COCH_2$



$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>2</sub> - 
H	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		H	-CH <sub>2</sub> SCOC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-Cl
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-OCH <sub>3</sub>
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCONH <sub>2</sub>
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> SCOCH <sub>3</sub>
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
H	-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>



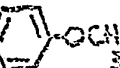










$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S COCH <sub>3</sub>
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O CONH <sub>2</sub>
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OH
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-Cl
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-OC(=O)CH <sub>3</sub>
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> Cl
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
H	-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
H	-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O COCH <sub>3</sub>
H	-i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S COCH <sub>3</sub>

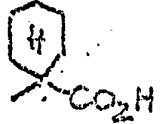



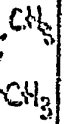


$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{-OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_3$
H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

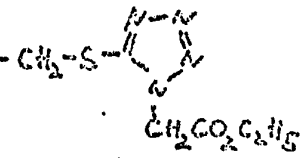
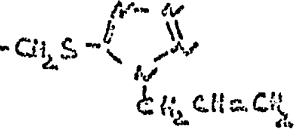
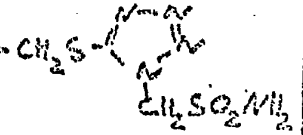
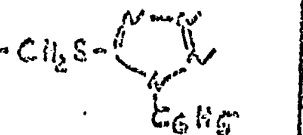
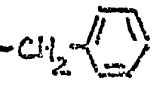
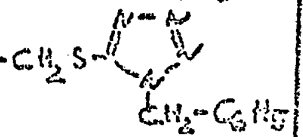
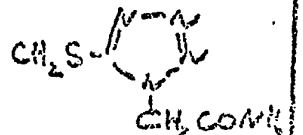
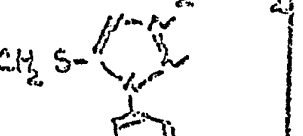
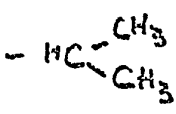
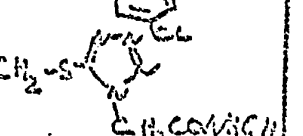
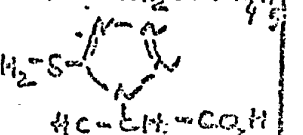
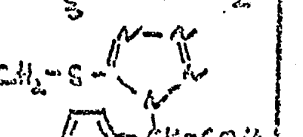
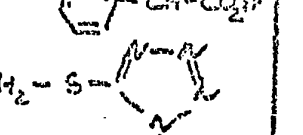
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCONH}_2$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{OCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	$-\text{OCH}_3$	$-\text{Cl}$
H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ -\text{CH}-\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

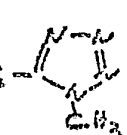

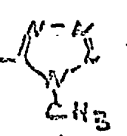

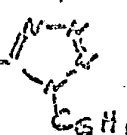



$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{OH}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CON}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CON}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	-CH <sub>2</sub> - 	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>2</sub> - 	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>2</sub> - 	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>2</sub> - 	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	-CH <sub>2</sub> - 	H	H	-CH <sub>2</sub> S CO - 
H	 -CH-CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	 -CH-CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	 -CH-CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	 -CH-CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	 CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	 CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>
H	 CO <sub>2</sub> H	H	H	-CH <sub>2</sub> O CO CH <sub>3</sub>

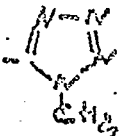
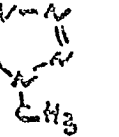


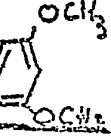
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H		H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2$ - 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2$ - 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{CH}_2$ - 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_2\text{Cl}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
H	$-\text{COCHCl}_2$	H	H	$-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_2\text{N}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{COCH}_2\text{N}$ 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{SO}_2-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
H	$-\text{SO}_2$ - 	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$

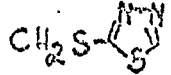
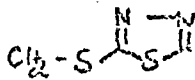
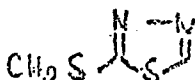
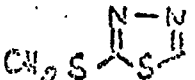


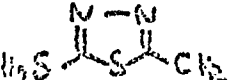
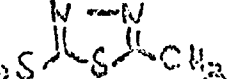
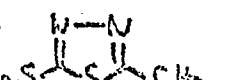
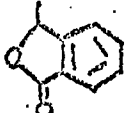
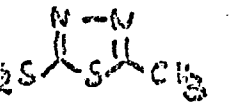

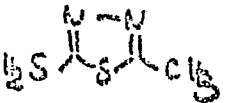
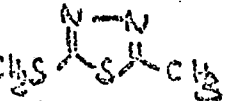
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H	$\text{OCH}_3$	$-\text{Cl}$
H	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	$-\text{CO}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{O COCH}_3$
H	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{CH}_3$
H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{C}_2\text{H}_5$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
H	$-\text{CH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{CH}_3$
H	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	H	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$
H	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$ $\text{CH}_3-\text{SO}_3\text{H}$

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	-C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H		H	H	
H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H		H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	

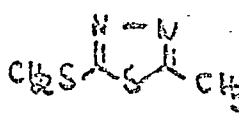
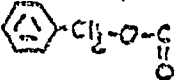
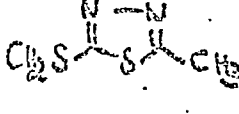

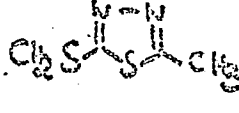
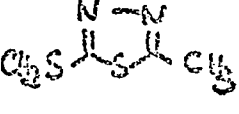
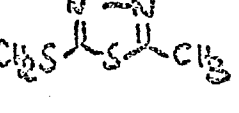
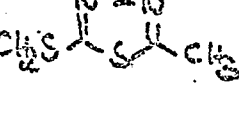

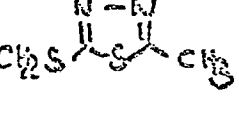
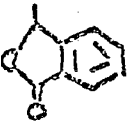
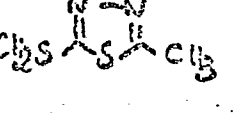
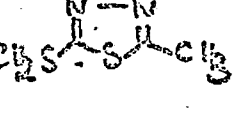
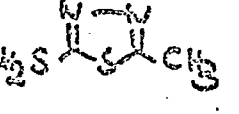
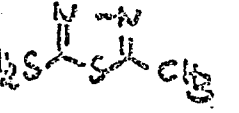
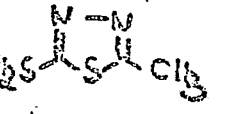
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -S- 
H	-CH <sub>3</sub>		H	-CH <sub>2</sub> -S- 
H	-CH <sub>3</sub>		H	-CH <sub>2</sub> -S- 
HCO-	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-COCH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-COCH <sub>2</sub> Cl	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-COCH <sub>2</sub> Br	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> CO-	-CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-COCCl <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-CO-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-CO-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>
-COO-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> SCOCCH <sub>3</sub>

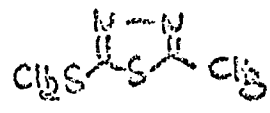
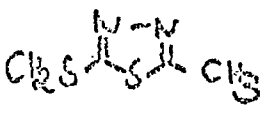
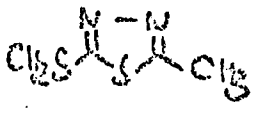
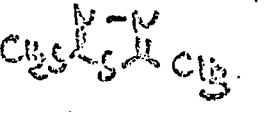
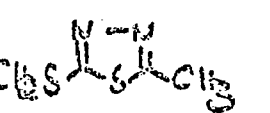
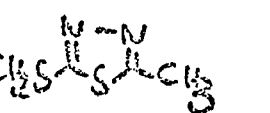
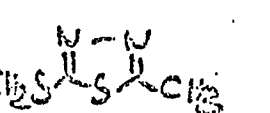
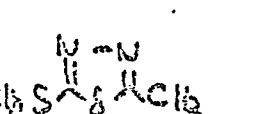
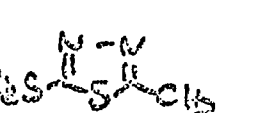
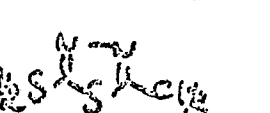
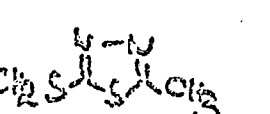
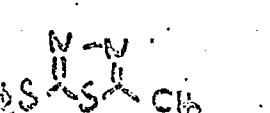
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{Cl}$
$-\text{CO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$
$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	H	H	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{COCH}_3$


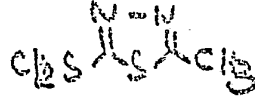
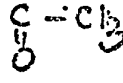
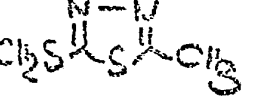
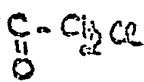
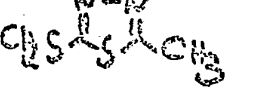

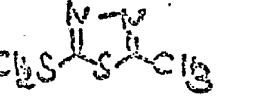

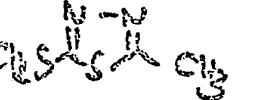

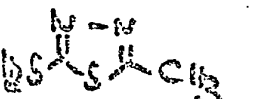

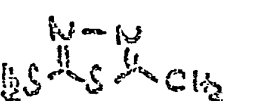

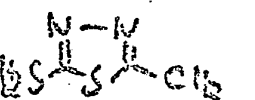
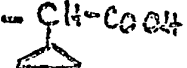
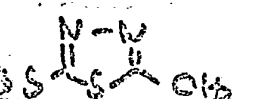
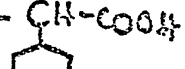
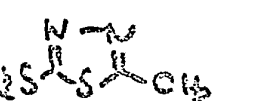
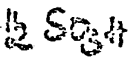
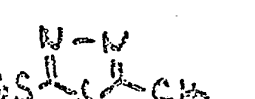
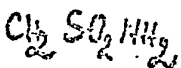
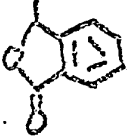
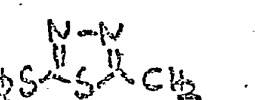
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
-CO-CH <sub>2</sub> Cl	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -S- 
-COOCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-COOCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	-H	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-COOCH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-CHO	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> S-CO-CH <sub>3</sub>
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> -S- 
-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-COO-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> - 	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> O-CO-CH <sub>3</sub>

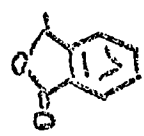

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	H	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	H	
H	H	$\text{CH}_3\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5$	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	$\text{CH}_3\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$	H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -COCH <sub>3</sub>	H	


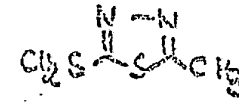

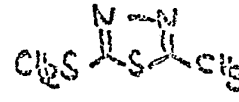

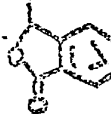
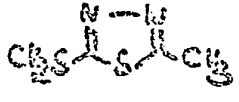


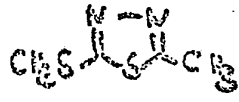
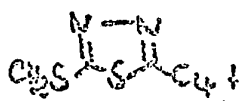
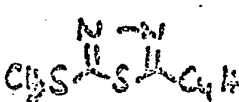
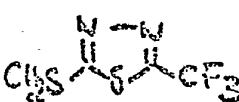
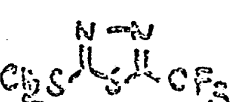

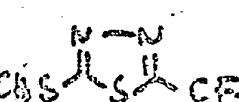
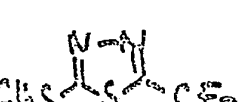
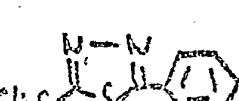
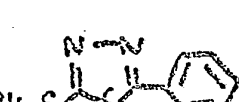
POOR QUALITY

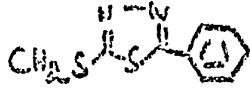
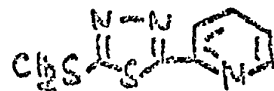
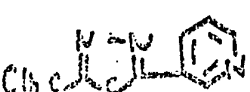
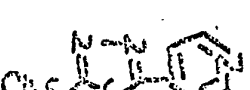
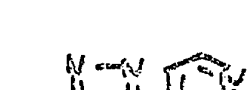
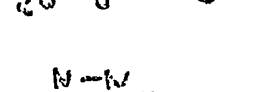

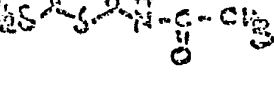
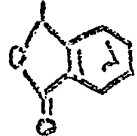
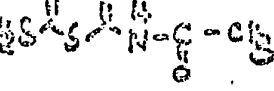
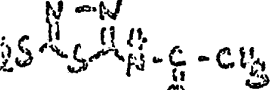

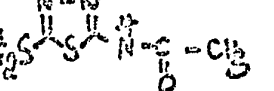
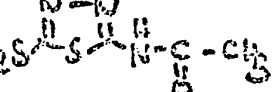
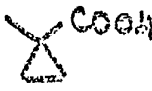
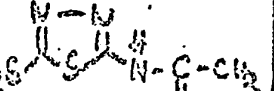
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	$\text{Cl} \begin{matrix} \text{Cl}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{Cl}_3 \end{matrix}$	H	H	
	Cl <sub>3</sub>	H	H	
	Cl <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONHCl <sub>3</sub>	H	H	
H		H	H	
H	C(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		H	
H	$\begin{matrix} \text{CH} - \text{CO}_2\text{H} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	C(Cl <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{C} - \text{Cl}_3 \end{matrix}$	H	H	
H	$\begin{matrix} \text{O} \\    \\ \text{C} - \text{Cl}_2\text{Ce} \end{matrix}$	H	H	

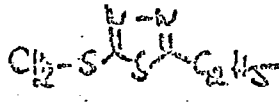
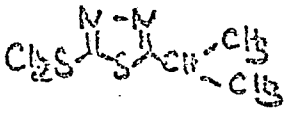
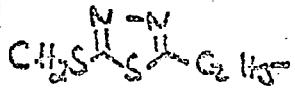
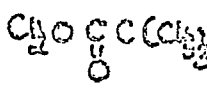
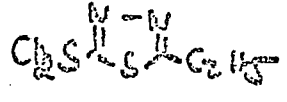
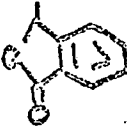
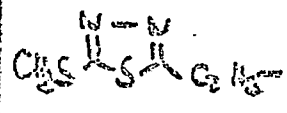

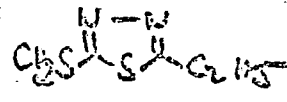
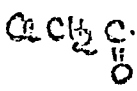
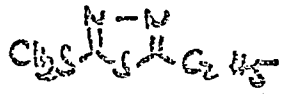
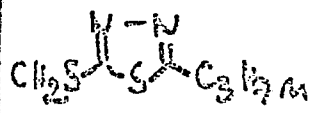
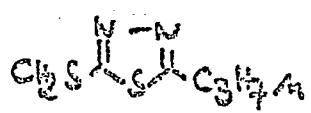
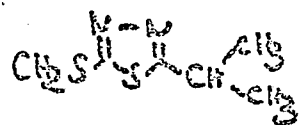
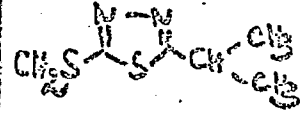
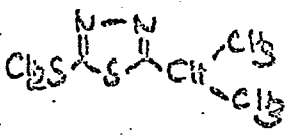
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	Cl <sub>3</sub>	H	OCl <sub>3</sub>	
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> M	H	H	
H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> M	H	H	
H	$\begin{array}{c} \text{Cl}_3 \\   \\ \text{C} - \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{Cl}_3 \end{array}$	H	H	
H	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COOH} \\   \\ \text{Cl}_3 \end{array}$	H	H	
H	$\begin{array}{c} \text{CH} - \text{COOH} \\   \\ \text{C}_3\text{H}_7 \end{array}$	H	H	
H	CH <sub>2</sub> COOCl <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{CH}_2\text{C} - \text{C}_4\text{H}_9 \\    \\ \text{O} \end{array}$	H	H	

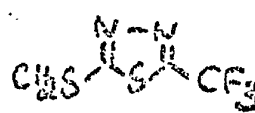
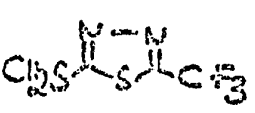
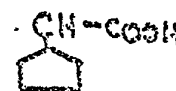
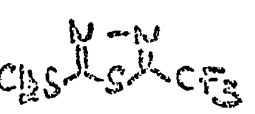
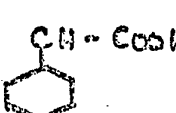
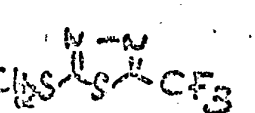
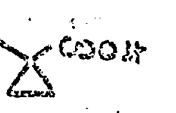
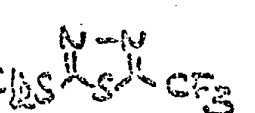
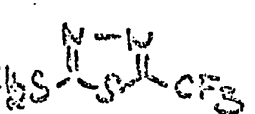
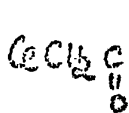
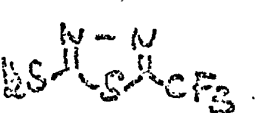
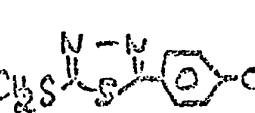
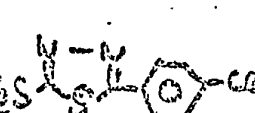
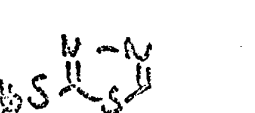
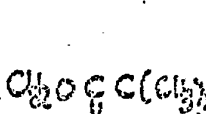
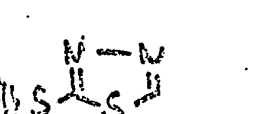
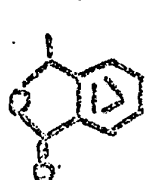
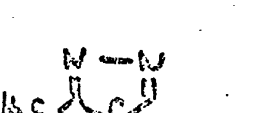
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Δ
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H			H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	$\text{Cl}_3$	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	$\text{Cl}_3$	$\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	H	$\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	H		H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	H		H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	H	$\text{CH}_2\text{O} \text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
H	H	$\text{C}(\text{Cl}_3)_3$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{Cl}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{Cl}_3$	$\text{C}(\text{Cl}_3)_3$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{Cl}_3$	$\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{Cl}_3$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \text{  } \\ \text{C} \\ \text{  } \\ \text{S} \end{array} \text{N} \text{C}_2\text{H}_5$

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$	$\text{CH}_2$ - 	H	$\text{OCH}_3$	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	$\text{CH}_2$ -  - $\text{NH}_2$	H	H	
$\text{BrCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$	$\text{CH}_2$ -  - $\text{COCH}_3$		H	
H	$\text{CH}_2$ -  - $\text{C}_6\text{H}_5$		H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$	$\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
H	H	$\text{CH}_3$	H	
H	 - $\text{COOH}$	H	H	
H	$\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	H	H	
H	H	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	$\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	H	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_3$	H	H	
H	$\text{CH}_3$		H	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{OCC}(\text{CH}_3)_3$	H	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$		$\text{OCH}_3$	
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	$\text{CH}_3$	H	H	
H		H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	H	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH-COOH C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	

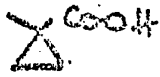
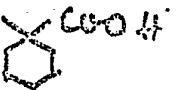
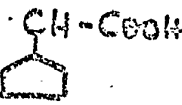
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
H		H	H	
H		H	H	
H		Cl <sub>3</sub>	H	
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C	Cl <sub>3</sub>	H	H	
	Cl <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	
H	Cl <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>		H	

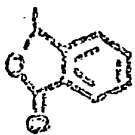
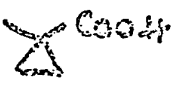
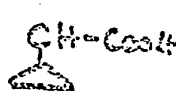
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	#	#	#	
#	#	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	#	
#	#	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	#	
#	CH <sub>3</sub>		#	
#	CH <sub>3</sub>		#	
#	CH <sub>2</sub> COOH	#	#	
#	CH <sub>2</sub> C(=O)NH <sub>2</sub>	#	#	

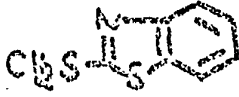
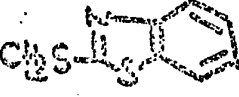
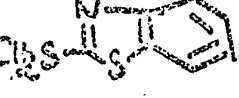
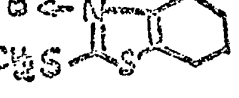
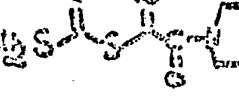
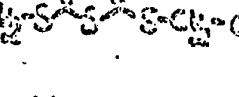
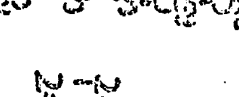
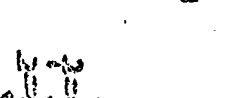
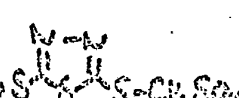


$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_2-CO_2CH_3$	H	H	
H	$C(=O)-CH_3$	H	H	
$CeCH_2C(=O)O$	$CH_3$	H	H	
$PhCH_2C(=O)O$	$CH_3$	H	H	
$(\Delta)_3C$	$CH_3$	H	H	
$H_3C-C(=O)O$	$CH_3$	H	H	
$(CH_3)_3CO_2C$	$CH_3$	H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H	$CH_3$	H	$OCH_3$	
H		H	H	
H	H	$CH_2O_2C(CH_3)_2$	H	

**POOR QUALITY**

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
CcC(=O)	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> COOH	H	H	
H	CH <sub>2</sub> C(=O)NH <sub>2</sub>	H	H	

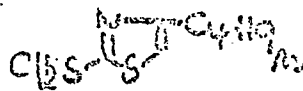
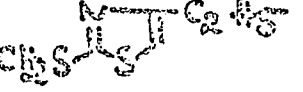

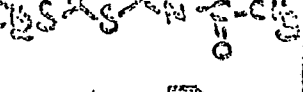


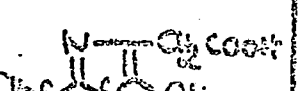
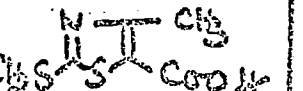
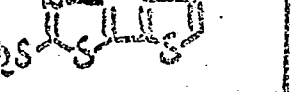
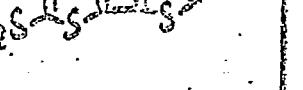
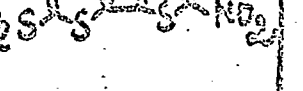
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H		H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{COOH}$
H		H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{COOH}$
H		H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{COOH}$
H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
H	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$
H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CONH}_2$
H	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CONH}_2$
H	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH}_2\text{COOH}$
H	H	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH}_2\text{COOH}$
$\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH}_2\text{COOH}$
$\text{Br}(\text{C}_6\text{H}_5)$	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH}_2\text{COOH}$
$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}$	$\text{CH}_3$	H	H	$\text{CH}_2\text{S} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \text{CH}_2\text{COOH}$

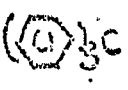


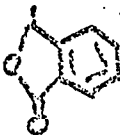
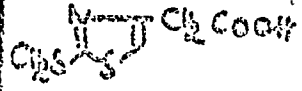
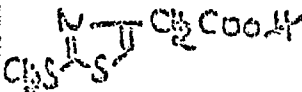
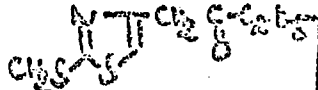
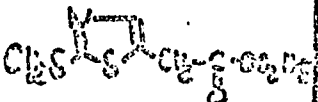

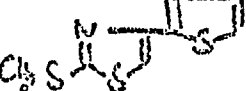
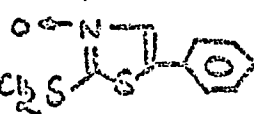
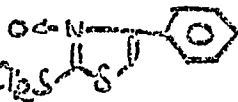
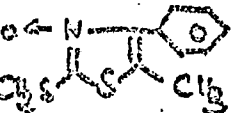
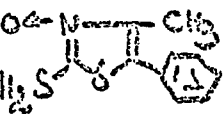
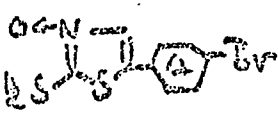
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
H	CH <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
H	CH <sub>3</sub>		H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
H	H	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
H		H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
H		H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}$	CH <sub>3</sub>	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOH}$
H	CH <sub>3</sub>	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$
H	CH <sub>3</sub>	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$
H	CH <sub>3</sub>	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_2$
H	H	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$
H	$\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}_2$	H	H	$\text{CH}_3\text{S}-\overset{\text{N}-\text{N}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	#	#	#	
#	C(=O)-CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	#	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> COOH	H	H	
H		H	H	
H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
CCl <sub>2</sub> C=O		H	H	
BrCH <sub>2</sub> C=O	CH <sub>3</sub>	H	H	
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C	CH <sub>2</sub> COOH		H	
H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$Cl_3$	H	H	
H	$Cl_3$	$C(Cl_3)_3$	H	
H	H	H	H	
H	$Cl_3$	H	H	
H	$\begin{array}{c} O \\    \\ C-CH_3 \end{array}$	H	H	
$\begin{array}{c} O \\    \\ C-CH_2-C \end{array}$	$CH_2-CH=CH-CH_3$	H	H	
H	$Cl_3$	H	H	
H	$\begin{array}{c} O \\    \\ CH_2-C-O-CH_3 \end{array}$	$Cl_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{C} \end{array}$	$\begin{array}{c} CH-COOH \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	H	H	
H	H	H	H	
H	$Cl_3$	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	

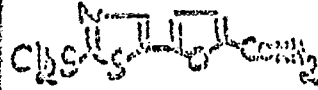

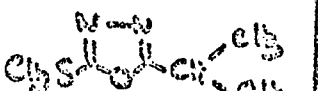

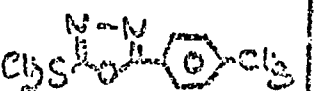
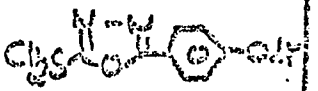
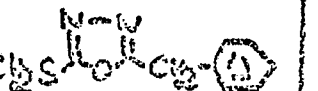


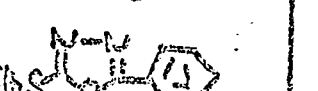
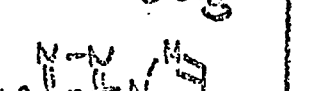
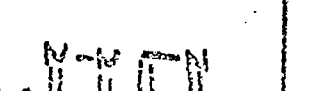
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	#	
COCH <sub>2</sub> C(=O)			#	
#	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	#	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	

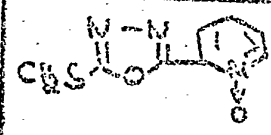
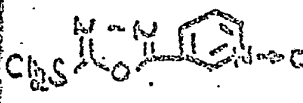
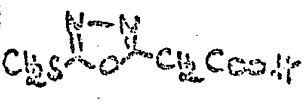
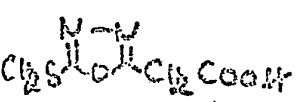
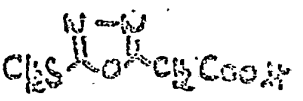
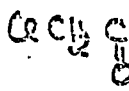
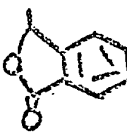
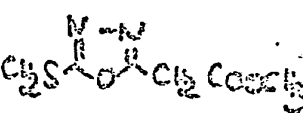
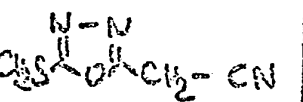
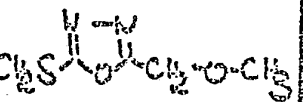
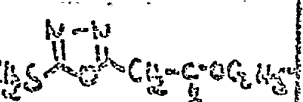
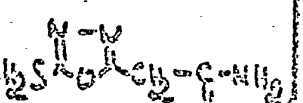
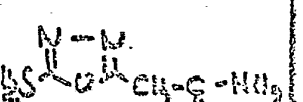
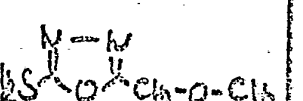
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
#	$CH_3$	#	#	
#	#	#	#	
#	$CH_3$	#	#	
#	$CH_3$	#	#	
#	$CH_3$	#	#	
#	#	#	#	
#	$CH_3$	#	#	
#	$CH_3$	$C(CH_3)_3$	#	
$AcCH_2C(=O)-$	$CH_3$		#	
$BzCH_2C(=O)-$	$CH_2CH_3$	$C(CH_3)_3$	#	
$(C_6H_5)_3C-$	$CH_2CONH_2$	#	#	
#	$C(=O)-CH_3$	#	#	

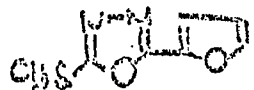
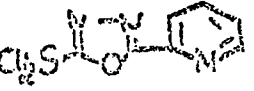
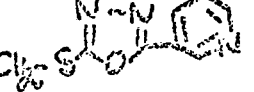
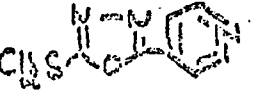
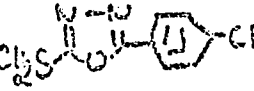
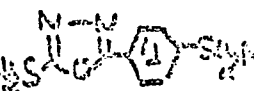
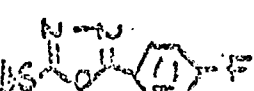
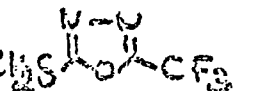
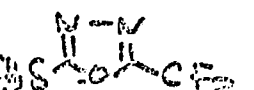
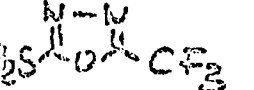
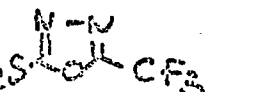
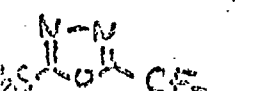
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
#	#	#	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	Cl <sub>3</sub>	#	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	CH <sub>3</sub>	<chem>CC(=O)OC(C)C</chem>	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	CH <sub>3</sub>	<chem>O=C1OC1c2ccccc2</chem>	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	Cl <sub>3</sub>	Cl <sub>3</sub>	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	CH <sub>3</sub>	<chem>Cc1ccc2ccccc12</chem>	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
<chem>ClCC(=O)C</chem>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
<chem>BrCC(=O)C</chem>	<chem>CC1(C)C1C(=O)O</chem>	#	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
<chem>(C6H5)3C</chem>	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>	#	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	<chem>C(C)C(=O)O</chem>	#	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>	C(Cl) <sub>3</sub>	#	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>
<chem>C1=CC=CC=C1OCC(=O)C</chem>	Cl <sub>3</sub>	<chem>C1=CC=CC=C1C2=CC=CC=C2</chem>	OCH <sub>3</sub>	<chem>CC(=O)N(C)C(=O)C</chem>

**POOR  
QUALITY**

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	H	H	
	Cl <sub>3</sub>	H	H	
		H	H	
H		H	H	
H		$C(CCl_3)_3$	H	
		H	H	
H	H	H	H	
H	Cl <sub>3</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> COOH	H	OCH <sub>3</sub>	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	H	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>3</sub>	#	#	
C(=O)CH <sub>2</sub> C(=O)	C(=O)CH <sub>3</sub>	#	#	
#	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	#	#	
#	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	#	#	
#	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	#	#	

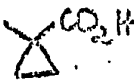
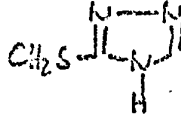

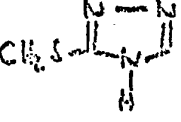
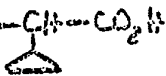
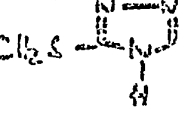
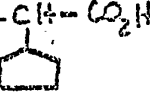
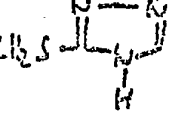
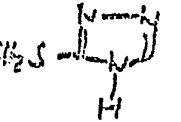
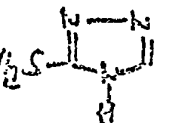
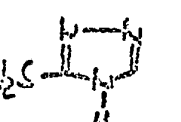

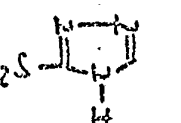
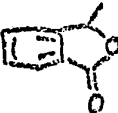
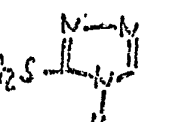
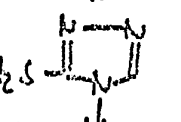
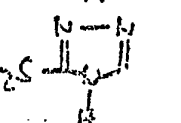
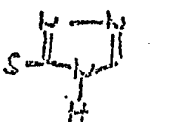
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> O-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
#	#	#	#	
#	$Cl_3$	#	#	
#	$Cl_3$	#	$COCl_3$	
#		#	#	
#		#	#	
#	$Cl_3$	$CH_2OC(Cl_3)$	#	
#	$CH_2C(=O)NH_2$	$CH_2OC(Cl_3)$	#	
#	$CH_2COOH$	#	#	
#	#	#	#	
#	$Cl_3$	#	#	
#	$Cl_3$	$CH_2OC(COCl_3)$	#	
#	$Cl_3$		#	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	H	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=CC=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	<chem>O=C1C=CC(=O)C=C1</chem>	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C(=O)C=C1)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	<chem>CC(=O)OC(C)(C)C</chem>	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C(=O)OC(C)C)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C=C1</chem>
H	<chem>C1CC(C)C1</chem> -COOH	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	<chem>O=C1C=CC(=O)C=C1</chem>	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C(=O)C=C1)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	<chem>CC(=O)OC(C)(C)C</chem>	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C(=O)OC(C)C)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	<chem>C1=CC=C2C=CC=CC12</chem>	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C=C1</chem>
H	H	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C=C1</chem>
H	CH <sub>3</sub>	H	H	<chem>C[S](=O)(=O)C1=CC=C(C=C1)C=C1</chem>

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$	H	H	
$CCl_2CO$	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_2-OCO(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	H	H	H	
$BrCH_2CO$	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	
H	$CH_3$		H	
H	$CH_3$	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
$Br-C_6H_4-CO$	$CH_3$	H	H	
$C_6H_5-O-CH_2-CO$	$CH_3$	H	H	
$C_6H_5-CH_2-CO$	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2-CO_2-H$	H	H	
H	$\begin{matrix} CH-CO_2-H \\   \\ CH_3 \end{matrix}$	H	H	
H	$CH_2-CO_2-CH_3$	H	H	
H	$CH_2-CO_2-C(CH_3)_3$	H	H	
H	$\begin{matrix} CH-CO_2-C_2H_5 \\   \\ C_2H_5 \end{matrix}$	H	H	
H	$CH_2-CONH_2$	H	H	
H	$CH_2-CONHCH_3$	H	H	
H	$CH_2-CON(CH_3)_2$	H	H	
H	$CH_2-CON$	H	H	

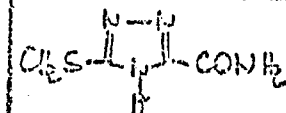
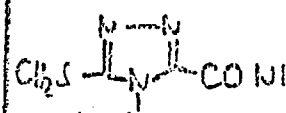
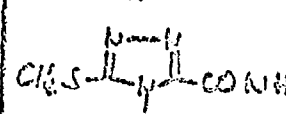

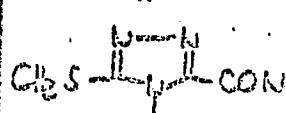
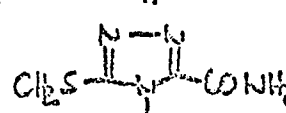
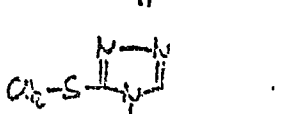
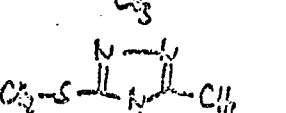
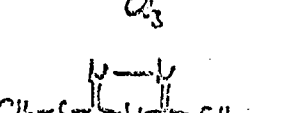
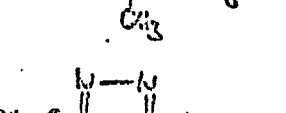
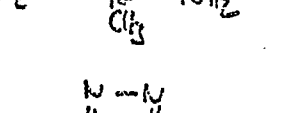
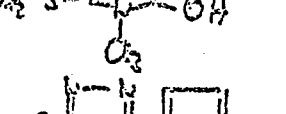
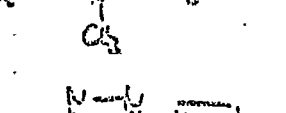
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H	$CH_3$	$-C(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	$CH_2O CO C(CH_3)_3$	H	
H	$-CH_2CH=CH_2$	$CH_2O CO C(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$		H	
H	$CH_3$		H	
$(C_6H_5)_3C$	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	$OCH_3$	
H	H	H	H	

POOR QUALITY

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -OCH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$	H	H	
$(C_6H_5)_3C$	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$		H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2CO_2H$	H	H	
H	$CH_2-CH=CH_2$	H	H	


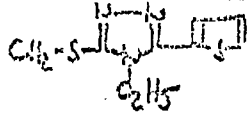
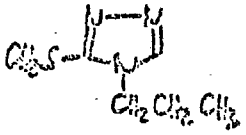
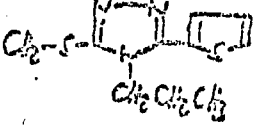
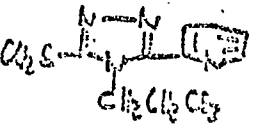
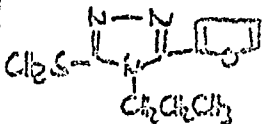
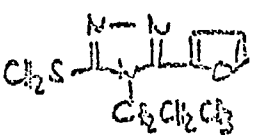
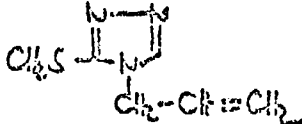
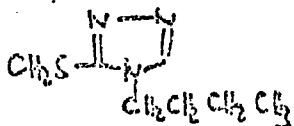
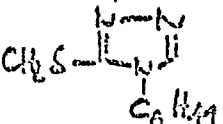
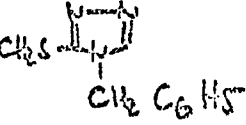
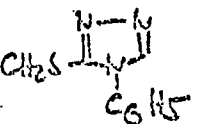
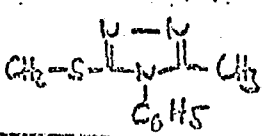
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H		H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
BrCH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H		H	H	

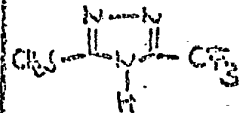
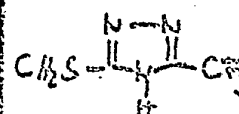
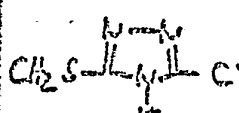
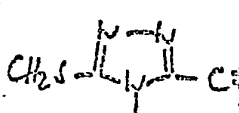
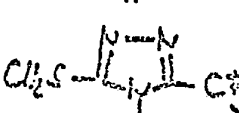
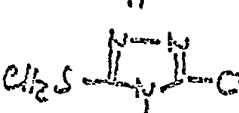
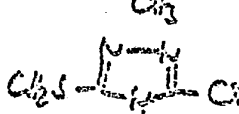
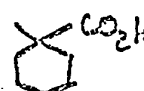
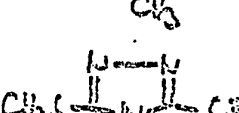
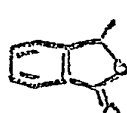
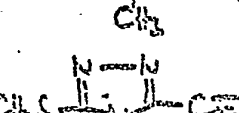
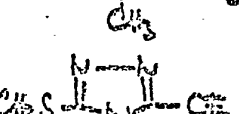

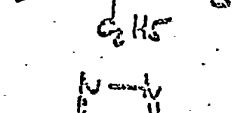
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
$C_6H_5OCH_2CO$	$CH_3$	H	H	
H	$-C(CH_3)_3$	H	H	
H	$CH_2CONHCH_3$	H	H	
H	$CH_3$		H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2CO_2H$	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$n-C_4H_9$	H	H	
$(C_6H_5)_3C$	$CH_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	
H	$n-C_3H_7$	H	H	
$BrCH_2O$	$CH_2CO_2H$	H	H	
H	$CH_2CO_2H$	H	H	
H		H	H	
H	$CH_2CONHCH_3$	H	H	
H	$CH_3$		H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2-C\equiv CH$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_2OCOC(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$-CH_2-CH=CH-CH_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	H	H	H	
H	$Cl_3$	$-C(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_2OC(=O)-C(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_2O\overset{O}{\parallel}CCH_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2CO_2H$	H	H	
H	$CH_2-CH=CH_2$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$C(CH_3)_3$	H	
H	H	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$		H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_2OC(=O)C(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2CH=CH_2$	H	H	
H	$CH_2CONHCl_3$	H	H	
H	$\begin{matrix} CH-CO_2H \\   \\ CH_3 \end{matrix}$	H	H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	
H		H	H	
H	$CH_3$		H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	

POOR QUALITY

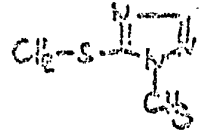
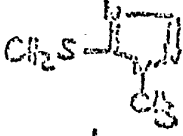
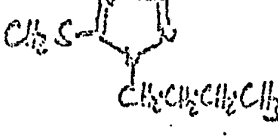
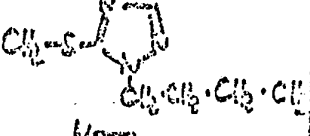
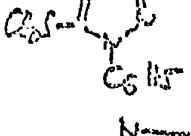
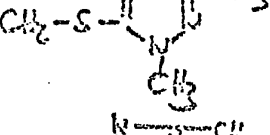
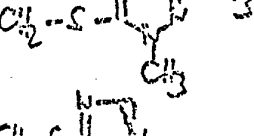
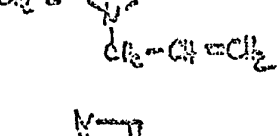
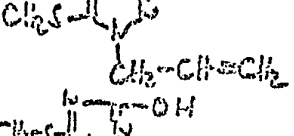
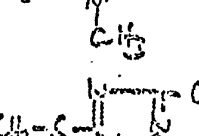
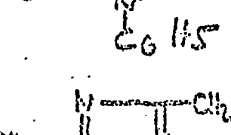
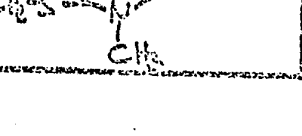
$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$	H	H	
$Br-CH_2CO$	$CH_3$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2CONH_2$	H	H	
H	$CH(CH_3)-CO_2H$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	

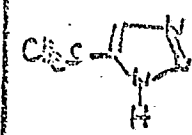
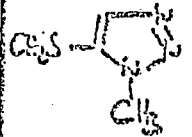
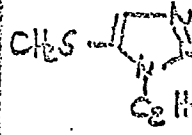
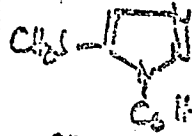

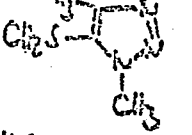

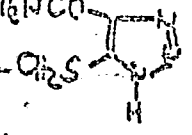
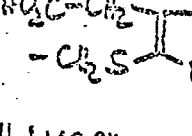
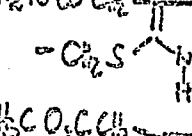
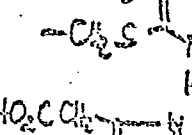
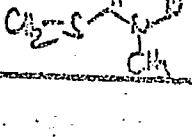


R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>		H	
H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>		H	
C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H	$CH_3$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_3O-C(=O)-CH_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
$Et-CO$	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
$C_6H_5O-CO$	$CH_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>		H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	
H	COCH <sub>2</sub> Cl	H	H	
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	
H	COCH <sub>3</sub>	H	H	
H	COCH <sub>2</sub> Cl	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	$CH_3$	H	H	
H	$-CH(CH_3)_2$	H	H	
H	$C_2H_5$	H	H	
$Br-CH_2CO$	$C_2H_5$	H	H	
H	$CH_2CO_2H$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	$CH_3CO-C(CH_3)_3$	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_2-CH=CH_2$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	
H	$CH_3$	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	
H	CH <sub>2</sub> -	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> --CO	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	$\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	
B-CH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H	
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
Br-CH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub>	H	H	
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> C	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CO-C(=O)-	H	
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	

**POOR  
QUALITY**

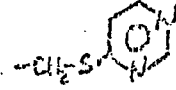
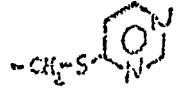
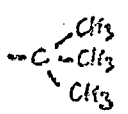
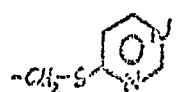
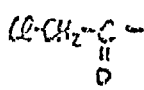

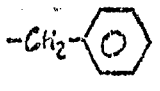
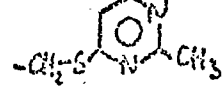
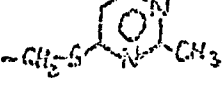

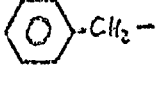

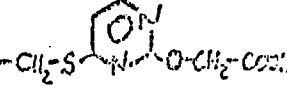
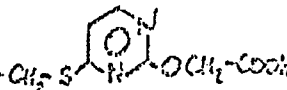
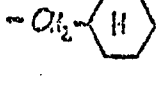

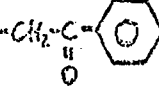

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -COOH	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
		H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H	-CH <sub>3</sub>		H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
H	H	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -COOH	H	
H		H	H	
H		H	OCH <sub>3</sub>	
H	-CH <sub>3</sub>		H	
		H	H	
	-CH-COOH 	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Δ
H		H	H	
$\text{CC-CH}_2\text{-C(=O)-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	H	H	
H			H	
H		H	H	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C(=O)-}$	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CC}$	H	$\text{-OCH}_3$	
H	$\text{-CH}_2\text{-CH=CH-COOH}$	H	H	
H	$\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	$\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	
	$\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$	H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		$\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-C(CH}_3\text{)}_2$	H	
H		H	H	


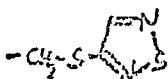

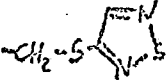
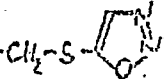
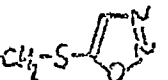
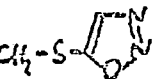
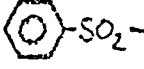
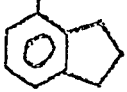

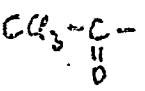
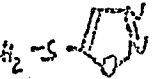
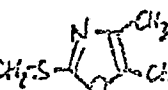

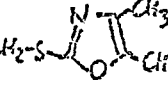

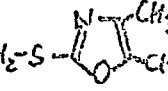

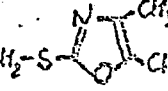
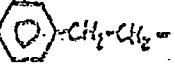

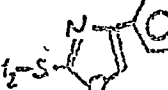
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H		H	H	
H			H	
		H	H	
H		H	OCH <sub>3</sub>	
H	H		H	
H		H	H	
		H	H	
H	H	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
$\text{R}_3\text{-C}(=\text{O})\text{-}$	$-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$	H	H	
H	$-\text{CH}_3$	$\text{H}-\text{C}(\text{OCH}_3)\text{-CO}_2\text{CH}_3$	H	
H	H	H	OCH <sub>3</sub>	
	$-\text{C}(=\text{O})\text{-CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H	H	
H	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	
	$-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	H	
H		H	H	
	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H	$-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	H	
H		$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	H	H	H	
H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		H	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	
H		H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	H	OCH <sub>3</sub>	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H		H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	A
H		H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		H	
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH-COOH 	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
H	-CH <sub>2</sub> -	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$A$
H	H	H	H	
H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	
H	-CH <sub>2</sub> -C≡CH		H	
		H	H	
H		H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	H	H	
	-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>		H	
H		-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	-CH <sub>3</sub>		H	
	-CH <sub>2</sub> -COOH	H	H	
H		H	H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$\Delta$
H		H	OCH <sub>3</sub>	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(=O)- 	H	
H	H	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	H	OCH <sub>3</sub>	
	-CH <sub>3</sub>		H	
	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H	-CH(  )-COOH	H	OCH <sub>3</sub>	
H	-CH(  )-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -O-C(=O)- 	H	
	-CH(  )-COOH C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
$\text{Br}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{Cl}_3$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}_3}$	H	
H	H	H	H	
	$-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{Cl}_3}-\text{CH}_3$	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	
$\text{HC}=\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	
H	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{Cl}_3}-\text{CH}_3$	$-\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	H	
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_3$	H	H	
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	H	
H	H	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{Cl}_3$	H	$\text{OCH}_3$	

POOR  
QUALITY

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H		-CH <sub>2</sub> -CN	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CH(CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )   OCH <sub>3</sub>	H	
CC-CH <sub>2</sub> -C(=O)-	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOH	H	H	
		H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NO <sub>2</sub>	H	H	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	
	-CH <sub>3</sub>		-OCH <sub>3</sub>	
H	H	-CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	
H	-CH(CH <sub>3</sub> )-COOH 	H	H	
H	H	H	H	
H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
	-CH(CO <sub>2</sub> H)-COOH	H	H	
H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -O-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	
H	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	
H	-C(=O)-CHCl <sub>2</sub>	-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -C(=O)-	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H	H	H	H	
	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -COOH	H	
Br-CH <sub>2</sub> -C(=O)-	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	
H		H	H	
	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	H	H	
H	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	
H			H	
		H	H	
H		H	-OCH <sub>3</sub>	
H	H	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		H	
		H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>3</sub>	H	H	
H			H	
	-CH <sub>3</sub>		H	
H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	
H			H	

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	A
	-CH <sub>3</sub>	H	H	
H	H	H	H	
H		H	H	
H			H	
		H	H	
H	H	H	H	
H	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	
H	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>		H	
	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	
		H	H	
H	-CH <sub>3</sub>		H	
H			H	

$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$A$
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{NH}_2$	H	H	
H	$-\text{CH}_3$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	H	
$\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	H	H	
	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	H	H	
H		$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	H	
H	$-\text{CH}_3$	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	H	
	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_3\text{H}_7$	H	H	
$\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	$-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$	H	H	
H	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	H	
H	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_3\text{H}_7$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	H	

1 La tabla precedente se refiere también a compuestos de la fórmula general XII en la que, en lugar del grupo  $-SO$ , está un grupo  $-SO_2-$ .

5 Según la invención son interesantes especialmente los compuestos de la fórmula general I, en los que  $R_1$  representa hidrógeno,  $R_2$  representa hidrógeno, alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente metilo, etilo propilo, butilo, alquenilo con 3 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo alilo, representa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido con carboxi o alcoxi-carbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi, especialmente carboximetilo, metoxicarbonilmetilo y etoxicarbonilmetilo,  $R_3$  representa hidrógeno, un catión, preferentemente un metal alcalino, especialmente sodio, o un grupo éster, preferentemente aciloximetilo, carboxialcoholo o ftalida,  $R_4$  representa hidrógeno, X representa SO y A representa acetoximetilo o el grupo  $-SR_5$ , pudiendo tener  $R_5$  los significados preferidos, indicados anteriormente.

10

15

20 Los siguientes ejemplos de realización para compuestos "sin", preparables según la invención, sirven para la explicación adicional de la invención, pero no lo limitan a ellos.

Ejemplo 1:

Acido 7- $\sqrt$ 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino 7-cefalosporánico-1-S-óxido

25

1 7 g (0,01 moles) de ácido 7-[2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-  
 -2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico se disuelven en  
 25 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. A 10°C se introduce gota a gota  
 con agitación una solución de 2,1 g (0,012 moles) de ácido  
 5 3-cloroperoxibenzoico en 6 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se agi-  
 ta posteriormente durante una hora y la solución se vierte  
 en 750 cm<sup>3</sup> de éter. Precipitan 5,1 g del compuesto del tí-  
 tulo, que se lava con éter y se seca en vacío sobre pentó-  
 xido de fósforo.

10 Punto de descomposición: desde 160°C  
 Valor R<sub>F</sub>: 0,51 (gel de sílice para cromatografía en capa  
 delgada (CD) Merck, éster etílico de ácido acéti-  
 co/isopropanol/agua 4: 3 : 2)

RMN (ppm, 60 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):

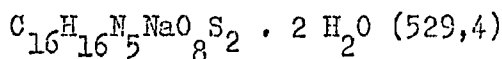
15 2,05 (3 H, s, CH<sub>3</sub>-CO),  
 3,88 (3 H, s, -OCH<sub>3</sub>),  
 6,85 (1 H, 2, H aromático),  
 7,4 (15 H, tritil-H)

20 Se obtienen sales neutras de la serie de metales  
 alcalinos y alcalinotérreos así como sales con bases orgá-  
 nicas mediante reunión de cantidades equivalentes de una  
 de estas bases y del compuesto del título en agua y liofi-  
 lización de la solución filtrada.

25 Una sal sódica cristalizada se obtuvo como sigue:  
 1,2 de sal sódica liofilizada se disuelven en 50 cm<sup>3</sup> de me-

HOE 77/E 079

1 tanol, se filtran con carbón y se mezclan con éter hasta enturbiamiento incipiente. Al triturar se separan por cristalización 0,8 g de sal sódica de ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino- $\square$ -cefalosporánico-1-S-óxido  
5 do como dihidrato:



Calculado C 36,3 H 3,8 N 13,2 S 12,1

Encontrado 36,2 3,8 13,4 12,0

Ejemplo 2:

10 Acido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino- $\square$ -cefalosporánico-1-S-óxido

a) 5 g (0,007 moles) de ácido 7- $\square$ 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino- $\square$ -cefalosporánico-1-S-óxido (ejemplo 1) se incorporan a 50°C, con agitación, en 30 cm<sup>3</sup>  
15 de ácido fórmico acuoso al 50%, se agitan posteriormente durante 20 minutos, se enfrían a temperatura ambiente, se filtra con succión trifenilcarbinol, y se lava con aproximadamente 100 cm<sup>3</sup> de agua. A partir del filtrado se separan por cristalización al enfriar 1,3 g del compuesto del título.  
20

b) 12,8 g (0,028 moles) de ácido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino- $\square$ -cefalosporánico se disuelven en 85 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico y se añaden 28 cm<sup>3</sup> de metanol. Se introduce gota a gota con agitación, a temperatura ambiente, una solución de 5,0 g (0,029 moles) de ácido 3-clorope  
25

1 roxibenzoico en 28 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se agita poste-  
riormente durante 50 minutos, la mezcla de reacción se  
vierte en 1 litro de éter y se filtra con succión el pre-  
cipitado. Para la purificación adicional se disuelve en  
5 45 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico, se reúne con una mezcla de 1 li-  
tro de metanol y 330 cm<sup>3</sup> de agua, se filtra con succión,  
después de enfriamiento con hielo durante media hora, el  
producto cristalino, se lava con metanol y se seca.

Se obtienen 10,5 g del compuesto del título.

10 c) 5,2 (0,01 moles) de formiato de ácido 7- $\beta$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino  $\beta$ -cefalosporánico (monohi-  
dratado) se disuelven en una mezcla de 50 cm<sup>3</sup> de tetrahi-  
drofurano y 10 cm<sup>3</sup> de agua. A 10°C se introduce gota a gota  
15 con agitación una solución de 2,5 g de ácido 3-cloro-pero-  
xibenzoico al 82% (corresponden a 0,012 moles) en 6 cm<sup>3</sup>  
de tetrahidrofurano. Ya durante la introducción gota a go-  
ta se separa por cristalización una parte del producto de  
reacción. Después de agitación durante una hora se filtra  
con succión el precipitado, se lava con tetrahidrofurano y  
20 se seca en vacío. Se obtienen 3,2 g de ácido 7- $\beta$ -(2-amino-  
tiazol-4-il)-metoximino-acetamino  $\beta$ -cefalosporánico-1-S-óxido. El compuesto se colorea lentamente a partir de 170°C y  
se descompone completamente por encima de 300°C. Puede re-  
cristalizarse eventualmente en una mezcla de ácido fórmico/  
metanol/H<sub>2</sub>O.

NOE 77/2 073

1	$C_{16}H_{17}N_5O_8S_2 \times H_2O$	(489,5)			
	Calculado	C 39,2	H 3,9	N 14,3	S 13,1
	Encontrado	39,4	3,9	14,2	13,3

RMN (ppm, 60 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )

- 5 2,05 (3 H, s,  $CH_3CO$ ),
- 3,77 (2 H, q, 2- $CH_2$ )
- 3,88 (3 H, s, O- $CH_3$ )
- 4,90 (2 H, q, 3-C- $CH_2$ -O),
- 4,97 (1 H, d, 6-H),
- 10 5,92 (1 H, q, 7-H),
- 6,85 (1 H, s, H aromático),
- 7,17 (2 H, s,  $-NH_2$ ),
- 8,85 (1 H, d, CONH-)

Valor  $R_f$ : 0,34 (gel de sílice para CD Merck / éster etílico de ácido acético/isopropanol/agua 4:3:2),

15 Valor  $R_f$  del compuesto de partida: 0,46

Ejemplo 3:

Ácido 7- $\int$ 2-etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamino 7-  
-cefalosporánico-1-S-óxido.

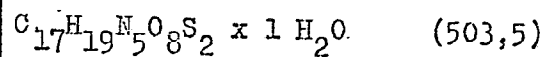
20 Etapla 1: Se disuelven 7,1 g (0,01 moles) de ácido 7- $\int$ 2-etoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamino 7-cefalosporánico en 16  $cm^3$  de tetrahidrofurano y se introduce gota a gota a 20°C con agitación una solución de 1,7 g (0,01 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico en 5  $cm^3$  de tetrahidrofurano.

25 Después de agitar durante una hora se vierte la mezcla de

1 reacción en 300 cm<sup>3</sup> de éter.

5 Precipitan 7,2 g de ácido 7-[2-etoximino-2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acetamino]-cefalosporánico-1-S-  
-óxido, que se lavan con éter y se secan al aire. Este com-  
puesto puede emplearse sin purificación adicional para la  
etapa 2.

10 Etapa 2: 7,2 g de ácido 7-[2-etoximino-2-(2-tritilamino-  
tiazol-4-il)-acetamino]-cefalosporánico-1-S-óxido se di-  
suelven en 32 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 80%, se agi-  
tan durante dos horas a temperatura ambiente, se añaden 25  
cm<sup>3</sup> de agua, se filtra con succión del trifenilcarbinol y  
se concentra el filtrado en vacío. El residuo amorfo se  
vuelve cristalino al triturar con etanol y reposar en el  
15 frigorífico. Después de filtrar con succión y secar en va-  
cío se obtienen 2,7 g de ácido 7-[2-etoximino-2-(2-amino-  
tiazol-4-il)-acetamino]-cefalosporánico-1-S-óxido, que se  
descompone lentamente por encima de 250°C.



20	Calculado	C 40,6	H 4,2	N 13,9	S 12,7
	Encontrado	40,7	4,1	13,7	13,2

25 RMN (ppm, 60 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):

- 1,27 (3 H, t, C-CH<sub>3</sub>),
- 2,07 (3 H, s, COCH<sub>3</sub>),
- 3,77 (2 H, q, 2-CH<sub>2</sub>),
- 4,13 (2 H, q, O-CH<sub>2</sub>-),

- 1            4,90 ( 2 H, q, 3-C-CH<sub>2</sub>-O),  
             4,97 ( 1 H, d, 6-H),  
             5,92 ( 1 H, q, 7-H),  
             6,80 ( 1 H, s, H aromático),  
5            7,17 ( 2 H, s, -NH<sub>2</sub>),  
             8,67 ( 1 H, d, CONH-)

Ejemplo 4:

Acido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoximino-acetamino]  
-cefalospórónico-1-S-óxido

- 10    Etapas 1: 68 g. ( 0,43 moles) de éster etílico de ácido 2-  
-hidroximino-acetoacético se disuelven en 350 cm<sup>3</sup> de aceto-  
na, se añaden 70,7 g de carbonato de potasio anhidro y 58,9  
g (0,43 moles) de mesilato de propilo y se hierven en refu-  
jo durante 9 horas. Las sales se filtran con succión, se la-  
15    van con acetona, la solución se concentra, el residuo se re-  
coge en cloruro de metileno y se lava con solución de carbo-  
nato de potasio y agua. La solución en cloruro de metileno  
deja tras de sí después del secado y la concentración 70 g  
de éster etílico de ácido 2-propoximino-acetoacético en for-  
20    ma de aceite.

- 25    Etapas 2: Una décima parte de la solución de 17,8 cm<sup>3</sup> (0,35  
moles) de bromo en 70 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se añaden  
a 25°C con agitación e irradiación con ultravioletas a 70 g  
(0,35 moles) de éster etílico de ácido 2-propoximino-aceto-  
acético en 350 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Después de la

1. desaparición del color de bromo se introduce gota a gota  
lentamente el resto de la solución de bromo. Se agita pos-  
teriormente durante 30 minutos, se vierte sobre hielo, se  
separa la fase orgánica, se lava a neutralidad y se concen-  
5 tra..

Se obtienen 85 g de éster etílico de ácido 4-bro-  
mo-2-propoximino-acetoacético en forma de aceite.

10 Etapa 3: A 23 g (0,3 moles) de tiourea en 155 cm<sup>3</sup> de agua  
y 75 cm<sup>3</sup> de etanol se añaden gota a gota a 25°C, con agita-  
ción, 85 g de éster etílico de ácido 4-bromo-2-propoximino-  
-acetoacético. Después de una hora se descompone el bromhi-  
drato, precipitado entretanto, mediante adición de amoníaco  
concentrado hasta pH 6. Después de filtrar con succión, la-  
var con agua y diisopropiléter, y secar se obtienen 45 g de  
15 éster etílico de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoximino-  
acético.

RMN (ppm, 60 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):

0,77 - 1,8 ( 8 H, m, 2 x CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-),  
3,9 - 4,5 (4 H, 2 x -O-CH<sub>2</sub>),  
20 6,97 ( 1 H, S, H aromático),  
7,27 ( 2 H, S, NH<sub>2</sub>)

25 Etapa 4: A 45 g (0,18 moles) de éster etílico de ácido  
2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoximino-acético en 120 cm<sup>3</sup> de  
dimetilformamida y 175 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se añaden  
30 cm<sup>3</sup> de trietilamina y se incorporan en porciones 59 g

FOE 71/E 079

1 (0,21 moles) de cloruro de tritilo (al 97%). Después de  
agitar durante cuatro horas se añaden 175 cm<sup>3</sup> de cloruro  
de metileno y se lava la fase orgánica con agua hasta que-  
dan libre de iones cloro. La solución seca proporciona,  
5 después de la concentración, 90 g de éster etílico de áci-  
do 2-propoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético, que  
se utiliza sin purificación para la siguiente etapa.

10 Etapa 3: A 23 g (0,3 moles) de tiourea en 155 cm<sup>3</sup> de agua  
y 75 cm<sup>3</sup> de etanol se añaden gota a gota a 25° con agita-  
ción 85 g de éster etílico de ácido 4-bromo-2-propoximino-  
-acetoacético. Después de una hora se descompone el bromhi-  
drato, precipitado entretanto, mediante adición de amoniaco  
concentrado hasta pH 6. Después de filtrar con succión, la-  
var con agua y diisopropiléter, y secar se obtienen 45 g  
15 de éster etílico de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoxi-  
mino-acético.

RMN (ppm, 60 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO):

0,77 - 1,8 (8H, m, 2 x CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>),

3,9 - 4,5 (4 H, 2 x -O-CH<sub>2</sub>),

20 6,97 (1 H, S, H aromático),

7,27 (2 H, S, NH<sub>2</sub>)

25 Etapa 4: A 45 g (0,18 moles) de éster etílico de ácido  
2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoximino-acético en 120 cm<sup>3</sup> de  
dimetilformamida y 175 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno se aña-  
den 30 cm<sup>3</sup> de trietilamina y se incorporan en porciones 59

1 g (0,21 moles) de cloruro de tritilo (al 97%). Después de  
agitar durante cuatro horas se añaden 175 cm<sup>3</sup> de cloruro  
de metileno y se lava la fase orgánica con agua hasta que-  
5 dar libre de iones cloro. La solución seca proporciona,  
después de concentrar, 90 g de éster etílico de ácido 2-  
-propoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético, que se  
utiliza sin purificación para la etapa siguiente.

Etapa 5: 90 g (0,18 moles) de éster etílico de ácido 2-  
-propoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético se di-  
10 suelven en 420 cm<sup>3</sup> de dioxano, se añaden gota a gota con  
agitación a 85° 105 cm<sup>3</sup> (0,21 moles) de lejía de sosa 2n  
y se mantienen a esta temperatura durante una hora. La sal  
sódica de ácido 2-propoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-  
15 acético se separa por cristalización al enfriar. Se filtra  
con succión, se lava con una mezcla de dioxano/éter 1:1,  
a continuación con acetona y se seca a 80°C. El ácido se  
pone en libertad, al suspenderse la sal sódica en cloroformo,  
se añade la cantidad equivalente de ácido clorhídrico  
20 1n, se agita y se lava con agua la solución en cloroformo.  
Después de eliminar el disolvente se obtienen 46 g de ácido  
2-propoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético, que  
contiene todavía algo de cloroformo, pero se utiliza direc-  
tamente para la copulación con ácido 7-aminocefalosporánico.

Etapa 6: 46 g (0,088 moles) de ácido 2-propoximino-2-(2-  
-tritilamino-tiazol-4-il)-acético (al 90%) en 120 cm<sup>3</sup> de

1 cloroformo se añaden gota a gota con agitación a una solu-  
ción enfriada a +5° de 10,7 g de dicitclohexilcarbodiimida  
en 70 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Después de agitar durante dos ho-  
5 ras se separa la dicitclohexilurea precipitada. Al filtrado,  
enfriado a -10°C, se añade con agitación una solución de  
11,9 g de ácido 7-aminocefalosporánico y 150 cm<sup>3</sup> de trie-  
tilamina en 180 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Después de agi-  
tar durante tres horas a temperatura ambiente se acidifica  
10 cuidadosamente con 110 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 1n, se fil-  
tra con succión el ácido 7-aminocefalosporánico no reaccio-  
nado, se lava a neutralidad el filtrado con agua, se seca  
y se concentra. El residuo (aproximadamente 60 g) se disuel-  
ve en 110 cm<sup>3</sup> de dioxano, se filtra con poco carbón, se aña-  
den 110 cm<sup>3</sup> de éter y 13,5 cm<sup>3</sup> de dietilamina. Al enfriar  
15 en hielo precipitan 19 g de sal dietilamínica de ácido 2-  
-propoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético en forma  
cristalina. Después de eliminar el disolvente quedan 42 g  
de residuo que, triturados con éter, proporcionan 27 g de  
sal dietilamínica bruta del producto de copulación. La so-  
20 lución de esta sal en 300 cm<sup>3</sup> de cloroformo se agita con  
la cantidad equivalente de ácido clorhídrico 1n, se lava  
a neutralidad con agua, se seca, se filtra con carbón y se  
concentra. El residuo, triturado con éter y secado, propor-  
ciona 20 g de ácido 7-[2-propoximino-2-(2-tritilaminotia-  
25 zol-4-il)-acetamino]-7-cefalosporánico.

1      Etapa 7: 4,4 (0,006 moles) de ácido 7-[2-propoximino-2-  
 5      -(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acetamido]-cefalosporánico  
 se disuelven en 25 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico acuoso al 80% y  
 se agitan durante 2 horas a temperatura ambiente. Con adi-  
 ción de 25 cm<sup>3</sup> de agua precipita trifenilcarbinol. El fil-  
 trado se concentra, el residuo se tritura con éter y se se-  
 ca.

10      Se obtienen 2,3 g de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-  
 -4-il)-2-propoximino-acetamino]-cefalosporánico, que se  
 descompone lentamente a partir de 120°.

15      Etapa 8: 14,5 g (0,02 moles) del compuesto de la etapa 6  
 se disuelven en 35 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y se mezclan a  
 20° con una solución de 4,85 g (0,022 moles) de ácido 3-  
 -cloroperoxibenzoico (al 78,3%) en 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofu-  
 20      rano. Después de agitar durante una hora, se vierte la mez-  
 cla en 1 litro de éter, se filtra con succión el precipita-  
 do y se seca. Se obtienen 11,6 g de ácido 7-[2-propoximino-  
 -2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-acetamino]-cefalosporánico-  
 -1-S-óxido, cuyo grupo tritilo se separa con ácido fórmico  
 al 80% análogamente al ejemplo 4, etapa 7. Se obtienen 6,3  
 g de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propoximino-aceta-  
 mino]-cefalosporánico-1-S-óxido:

$$C_{18}H_{21}N_5O_8S_2 \cdot 1/2 H_2O \quad (508,5)$$

Calculado	C 42,5	H 4,4	N 13,8	S 12,6
Encontrado	42,5	4,4	13,5	12,4

FOE 77/E 079

- 1 RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )
- 0,93 (3 H, t,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),
- 1,66 (2 H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),
- 2,07 (3 H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ),
- 5 3,9 (2 H, q,  $2-\text{CH}_2$ )
- 4,07 (2 H, t,  $0-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ),
- 4,93 (2 H, q,  $3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}$ ),
- 5,0 (1 H, d, 6-H),
- 5,93 (1 H, q, 7-H),
- 10 6,80 (1 H, s, H aromático),
- 7,2 (2 H, s,  $-\text{NH}_2$ ),
- 8,67 (1 H, d,  $\text{CONH}-$ )

Ejemplo 5:

Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoximino-acetamino-7-  
 15 -cefalosporánico-1-3-órido

Etapas 1: 79,5 g (0,5 moles) de éster etílico de ácido 2-  
 -hidroximino-acetacético y 68,3 g (0,45 moles) de mesila-  
 to de n-butilo proporcionan análogamente al ejemplo 4, eta-  
 20 pa 1, 76 g de éster etílico de ácido 2-n-butoximino-aceto-  
 acético en forma de aceite incoloro.

RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):

- 0,9 - 1,8 (10 H, m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),
- 2,4 (3 H, s,  $\text{CH}_3-\text{CO}$ ),
- 4,1 - 4,6 (4 H, t + q,  $2 \times -\text{O}-\text{CH}_2-$ )

25 Etapas 2: 76 g (0,35 moles) de éster etílico de ácido 2-n-

1 -butoximino-acetoacético y 18 cm<sup>3</sup> (0,35 moles) de bromo reaccionan análogamente al ejemplo 4, etapa 2, para formar éster etílico de ácido 4-bromo-2-n-butoximino-acetoacético.

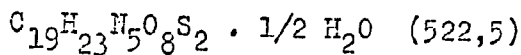
5 Etapas 3: 93 g (0,32 moles) de éster etílico de ácido 4-bromo-2-n-butoximino-acetoacético y 24 g (0,32 moles) de tiourea se condensan de forma análoga al ejemplo 4, etapa 3, para formar 35,2 g de éster etílico de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoximino-acético de punto de fusión de 10 129,5 a 131°.

Etapas 4 y 5: 35,2 g (0,13 moles) de éster etílico de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoximino-acético se tritilan con 44,6 g (0,155 moles) de cloruro de tritilo (al 15 97%) análogamente al ejemplo 4, etapa 4, y sin purificación adicional se desdoblan tal como está descrito en el ejemplo 4, etapa 5, para formar 37 g de ácido 2-n-butoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético.

Etapas 6: 37 g de ácido 2-n-butoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético se copulan análogamente al ejemplo 4, 20 etapa 6, con ácido 7-aminocefalosporánico. La sal dietilamínica bruta del producto de copulación se disolvió en 500 cm<sup>3</sup> 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 a fondo con 25 éter. Se obtienen 10,5 g de ácido 7- $\surd$ 2-n-butoximino-2-(2-

1 tritilaminotiazol-4-il)-acetamino-7-cefalosporánico.  
Etapa 7: 3,7 g (0,005 moles) de ácido 7-[2-n-butoximino-  
-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamino-7-cefalosporánico  
5 (etapa. 6) se destritilaron análogamente al ejemplo 4, eta-  
pa 7, para formar 1 g de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-  
-2-n-butoximino-acetamino-7-cefalosporánico cristalino de  
punto de descomposición > 250°.

Etapa 8: La oxidación y la subsiguiente destritilación  
de 6,8 g (0,0092 moles) de ácido 7-[2-n-butoximino-2-(2-  
10 -tritilaminotiazol-4-il)-acetamino-7-cefalosporánico para  
formar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoximino-ace-  
tamino-7-cefalosporánico-1-S-óxido se efectuó análogamente  
al ejemplo 4, etapa 8.



15	Calculado	C 43,7	H 4,6	N 13,4	S 12,3
	Encontrado	43,6	4,5	13,3	12,4

RMN (ppm, 60 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )

	0,7 - 1,8	( 7 H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$ ),
	2,07	( 3 H, s, $CH_3CO$ ),
20	3,9	( 2 H, q, $2-CH_2$ ),
	4,1	( 2 H, t, $-O-CH_2-CH_2-$ ),
	4,90	( 2 H, q, $3-C-CH_2-O-$ ),
	5,0	( 1 H, d, 6-H),
	5,93	( 1 H, q, 7-H),
25	6,80	( 1 H, s, H aromático),

1. 7,2 ( 2 H, s, -NH<sub>2</sub>),  
8,67 ( 1 H, d, CONH-)

Ejemplo 6:

5 Ester ter-butílico de ácido 7-(2-hidroxi-bencilidenamino)-  
cefalosporánico.

3,3 g (0,01 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-amino-  
cefalosporánico se disuelven a temperatura ambiente en  
10,4 cm<sup>3</sup> (0,1 moles) de salicilaldehído, se dejan reposar  
durante una hora, se añaden 100 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo,  
10 se filtra con succión el producto de condensación y se la-  
va con éter de petróleo. Después de recristalización con  
cloruro de metileno/ciclohexano se obtienen 3,6 g del com-  
puesto del título, de punto de fusión 156 a 157°. El sali-  
cilaldehído en exceso se puede recuperar mediante destila-  
15 ción de las aguas madres.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (432,5)

Calculado C 58,3 H 5,6 N 6,5 S 7,4

Encontrado 58,1 5,6 6,3 7,6

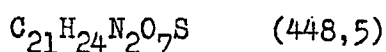
Ejemplo 7:

20 Ester ter-butílico de ácido 7-(2-hidroxi-bencilidenamino)-  
cefalosporánico-1-β-óxido

21,6 g (0,05 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-(2-  
-hidroxi-bencilidenamino)-cefalosporánico, disueltos en  
100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se mezclan gota a gota a 10°,  
25 con agitación, con una solución de 12,6 g (0,06 moles) de

5 ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 82%) en 10 cm<sup>3</sup> de tetrahydrofurano. Después de agitar durante una hora se añaden a igual temperatura 500 cm<sup>3</sup> de agua, se ajusta a pH 8 con solución de bicarbonato y se continúa agitando, hasta que se haya solidificado el precipitado, primeramente oleoso. Se filtra con succión, se lava sucesivamente con bicarbonato, con agua y con éter y se seca.

Se obtienen 17,8 g del compuesto del título de punto de descomposición 153 a 155°.



10	Calculado	C 56,2	H 5,4	N 6,3	S 7,2
	Encontrado	56,3	5,4	6,2	7,2

Valor R<sub>f</sub>: 0,4 (gel de sílice para CD Merck 60, éster etílico de ácido acético)

15 Como agente oxidante son adecuados de igual manera ácido peroxiacético, ácido peroxibenzoico, ácido monoperoxiftálico, que pueden producirse también in situ, así como peróxido de hidrógeno.

Ejemplo 8:

Acido 7-aminocefalosporánico-1-R-óxido

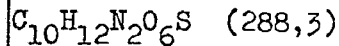
20 12 g (0,035 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-aminocefalosporánico-1-R-óxido (ejemplo 9), disueltos en 120 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, se agitan durante una hora y media a temperatura ambiente. El aceite de color pardo rojo que queda tras eliminar el ácido trifluoroacético se disuelve en 200 cm<sup>3</sup> de agua, se trata la solución dos veces con carbón activo y se mezcla el filtrado amarillento con bicarbonato de sodio sólido hasta un valor de pH de 2,2. El

25

HOE 77/F 079

1. compuesto del título separado por cristalización se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío.

Se obtienen 6,7 g con punto de descomposición 250°.



5. 

Calculado	C 41,1	H 4,2	N 9,7	O 33,3	S 11,1
Encontrado	40,9	4,2	9,5	33,1	11,4

RMN (ppm, 60 MHz, P<sub>2</sub>O + NaHCO<sub>3</sub>)

2,13 (3H, s, CH<sub>3</sub>-CO-),

4,0 (2H, q, 3-C-CH<sub>2</sub>-O-),

10 4,86 (1H, d, 6-H),

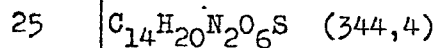
5,03 (1H, d, 7-H).

Ejemplo 9:

Ester ter-butílico de ácido 7-aminocefalosporánico-1-R-óxido

15 35,9 g (0,08 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-(2-hidroxibencilidenamino)-cefalosporánico-1-R-óxido se suspenden en 480 cm<sup>3</sup> de metanol, se incorporan 17,6 g (0,1 moles) de reactivo de Girard-T y se calienta brevemente a 35 hasta 40°C hasta que se forme una solución transparente. Después de agitar durante aproximadamente media hora a temperatura ambiente se concentra, se suspende y se agita el residuo en 20 500 cm<sup>3</sup> de agua. El compuesto del título se filtra con succión y se lava sucesivamente con agua, con isopropanol y con éter.

Se obtienen 23 g, de punto de descomposición 170°.



Calculado C 48,8 H 5,9 N 8,1 S 9,3

Encontrado 48,6 6,0 8,0 9,3

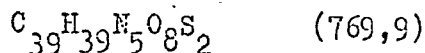
Ejemplo 10:

Ester ter-butílico de ácido 7- $\sqrt{2}$ -metoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamino $\overline{7}$ -cefalosporánico-1-R-óxido

09018  
(MLF)

- 1 44,3 g (0,1 moles) de ácido 2-metoximino-2-(2-tritilamino-  
tiazol-4-il)-acético en 150 cm<sup>2</sup> de cloruro de metileno se  
añaden gota a gota a 5° con agitación a una solución de  
5 12,3 g (0,058 moles) de dicitclohexilcarbodiimida (al 97%)  
en 87 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se agitan durante otros  
40 minutos y se deja que en el curso de 30 minutos la tem-  
peratura aumente a 20°. La dicitclohexilurea precipitada se  
filtra con succión y se añade gota a gota al filtrado, a  
-10° con agitación, una solución de 17,2 g (0,05 moles)  
10 de éster ter-butílico de ácido 7-aminocefalosporánico-1-R-  
-óxido en 150 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. A temperatura am-  
biente se sigue agitando durante 90 minutos, se concentra,  
el residuo se disuelve en 500 cm<sup>3</sup> de éster etílico de áci-  
do acético eventualmente con adición de algo de tetrahidro-  
15 furano y se añaden 8 cm<sup>3</sup> (0,075 moles) de dietilamina. Des-  
pués de enfriamiento en hielo durante una hora se filtran  
con succión 27 g de sal dietilamínica del ácido de partida  
y se lavan con éster etílico de ácido acético. El filtrado  
se agita, después de clarificación con un poco de carbón,  
20 con 200 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 0,5 n, se separa la fase  
orgánica, se lava a neutralidad con agua, se seca sobre  
sulfato de sodio y se concentra hasta que se forme una pa-  
pilla cristalina espesa. Esta se tritura con éter, se fil-  
tra con succión, se lava con éter y se seca en vacío. Se  
25 obtienen 25,2 g del compuesto del título, de punto de des-

1 composición 175<sup>o</sup>.



Calculado C 60,8 H 5,1 N 9,1 S 8,3

Encontrado 60,5 5,0 9,0 8,4

5 Valor  $R_F$ : 0,48/CD, gel de sílice Merck 60, éster etílico de ácido acético

RMN (ppm, 60 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )

1,5 (9H, s,  $-C(CH_3)_3$ ),

2,07 (3 H, s,  $CH_3CO$ ),

10 3,83 (3 H, s,  $=N-OCH_3$ ),

3,93 (2H, q,  $2-CH_2$ ),

4,73 (2 H, q,  $3-C-CH_2-O$ ),

4,97 (1 H, d, 6-H),

5,73 (1 H, q, 7-H),

15 6,87 (1 H, s, H aromático),

7,33 (15 H, s ampliado, tritilo),

8,8 (1 H, s, NH),

9,7 (1 H, d, CONH-)

Ejemplo 11:

20 Acido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-  
-cefalosporánico-1-R-óxido

3,1 g (0,004 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-

-[2-metoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamino]-

cefalosporánico-1-R-óxido se vierten en porciones con agi-

25 tación a 0<sup>o</sup> en 30 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, se agitan

09018

- 1 durante 2 horas, se añaden 60 cm<sup>3</sup> de agua y se separan por  
filtración de trifenilcarbinol. El filtrado se concentra  
en vacío, y el residuo se tritura con éter. El compuesto  
bruto del título se puede purificar por cromatografía en  
5 columna  $\square$  SiO<sub>2</sub>-Merck (tamaño de granos 0,06 - 0,2 mm),  
disolvente: éster etílico de ácido acético/isopropanol/  
agua 4 : 3 : 2  $\square$  y mediante disolución en la cantidad equi-  
valente de bicarbonato o de lejía de sosa y liofilización  
puede transformarse en la sal sódica. Punto de descomposi-  
10 ción >300°  
Valor R<sub>f</sub> (ácido libre): 0,41 (CD, gel de sílice Merck 60,  
éster etílico de ácido acético/isopropanol/agua 4:3:2)  
RMN (ppm, 60 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  
2,0 (3 H, s, CH<sub>3</sub>CO),  
15 3,37 (2 H, q, 2-CH<sub>2</sub>),  
3,87 (3 H, s, O-CH<sub>3</sub>),  
4,80 (H, d, 6-H),  
4,83 (2 H, q, 3-C-CH<sub>2</sub>-O)  
5,63 (H, q, 7-H),  
20 6,93 (H, s, H aromático),  
7,17 (2 H, s, NH<sub>2</sub>),  
9,73 (H, d, CONH-)

Ejemplo 12:

Acido 7- $\square$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino7-  
-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico-

1 -1-S-óxido

5 Etapa 1: 7,2 g (0,015 moles) de sal sódica de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico y 8,1 g (0,045 moles) de sal sódica de 5-mercapto-1-metil-tetrazol-dihidratado se disuelven en 175 cm<sup>3</sup> de agua, el valor de pH de la solución se ajusta a 7 con solución de bicarbonato de sodio y se calienta durante 18 horas bajo nitrógeno a 50°. La mezcla de reacción se ajusta a pH 5 con HCl 1 n, se filtra con succión con carbón y se acidifica el filtrado a pH 2. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca sobre pentóxido.

10

Se obtienen 3,4 g de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico. Otro método de preparación de este compuesto consiste en hacer reaccionar ácido 7-[2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico con 5-mercapto-1-metil-tetrazol a pH 7±1 en condiciones análogas, y a continuación separar el grupo protector tritilo del producto de reacción en ácido fórmico al 80% análogamente al ejemplo 3, etapa 2, o con ácido trifluoroacético (0,5 a 1 hora a 0 hasta 10°).

15

20

25 Etapa 2: 1,9 g (0,037 moles) de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico se disuelven en una mezcla de 40 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y 25 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico

1 co y se añaden gota a gota a temperatura ambiente con agi-  
tación 0,7 g (0,004 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico  
en 3 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Después de agitar durante  
5 media hora se separa por filtración de producto secundario  
poco precipitado y se precipita el producto de reacción  
con éter.

Se obtienen 1,4 g del compuesto del título, de  
punto de descomposición  $\gg 250^\circ$ . Este se obtiene también  
10 copulando ácido 7-amino-3-(1-metiltetrazol-5-il-tiometil)-  
-3-cefem-4-carboxílico-1-S-óxido y ácido 2-metoximino-2-  
-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético análogamente al ejemplo  
4, etapa 6, y a continuación se separa de forma descrita  
anteriormente el grupo protector tritilo con ácido fórmico  
al 80% o con ácido trifluoroacético.

15 RMN (ppm, 60 MHz, (CD)<sub>2</sub>SO)  
3,87 y 3,93 (6 H, dos s, -OCH<sub>3</sub> y N-CH<sub>3</sub>),  
4,35 (2 H, q, 3-CH<sub>2</sub>-S-),  
4,93 (1 H, d, 6-H),  
5,83 (1 H, q, 7-H),  
20 6,80 (1 H, s, H aromático),  
7,15 (1 H, s, NH<sub>2</sub>),  
8,80 (1 H, d, CONH-)

Ejemplo 13:

Acido 7- $\left[$ 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino  $\right]$ -  
25 -cefalosporánico-1,1-dióxido

1      Procedimiento 1: A 4,6 g (0,01 moles) de ácido 7- $\gamma$ -2-  
--(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino  $\gamma$ -cefalospo-  
ránico en 30 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico y 10 cm<sup>3</sup> de metanol se  
añade gota a gota, con agitación a 20°, la solución de  
5      3,5 g (0,02 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico en 10  
cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Después de 20 horas se vierte la  
mezcla en 750 cm<sup>3</sup> de éter, se filtra con succión el preci-  
pitado, se lava con éter y se seca. Para la purificación  
adicional se agita la mezcla con 100 cm<sup>3</sup> de agua durante  
10      aproximadamente 20 minutos, disolviéndose el dióxido. Las  
impurezas no disueltas se separan por filtración y el fil-  
trado se liofiliza. Se obtienen 2,2 g del compuesto del  
título.

15      Procedimiento 2: A 1,4 g (0,002 moles) de ácido 7- $\gamma$ -2-me-  
toximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamino  $\gamma$ -cefalos-  
poránico en 5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se añade gota a gota  
con agitación a temperatura ambiente la solución de 0,76  
g (0,0044 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico en 3 cm<sup>3</sup>  
de tetrahidrofurano y después de reposar durante 1,5 horas  
20      se vierte en 200 cm<sup>3</sup> de éter. Se filtra con succión, se  
lava con éter y se seca sobre pentóxido de fósforo. Este  
producto (0,9 g) se disuelve en 10 cm<sup>3</sup> de ácido fórmico  
acuoso al 80%, se agita durante 2 horas a temperatura am-  
biente, se añaden 5 cm<sup>3</sup> de agua y se aísla por filtración  
el trifenilcarbinol separado. El filtrado se diluye con

1 50 cm<sup>3</sup> de agua, se clarifica con carbón, se elimina el ácido fórmico por concentración en vacío, se añaden nuevamente 50 cm<sup>3</sup> de agua, se filtra y se liofiliza. Se obtienen 0,5 g del compuesto del título.

5 Procedimiento 3: 4,4 g (0,01 moles) de ácido 2-metoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acético y 1,8 g (0,005 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-amino-cefalosporánico-1,1-dióxido se condensan análogamente al ejemplo 10 para formar éster ter-butílico de ácido 7- $\sphericalangle$ 2-metoximino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamino-cefalosporánico-1,1-dióxido y los grupos protectores tritilo y ter-butilo se separan con ácido trifluoroacético de manera ya descrita.

15 Valor R<sub>F</sub>: 0,46 (CD, gel de sílice Merck 60, éster etílico de ácido acético, isopropanol, agua 4 : 3 : 2)

RMN (ppm, 60 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)

2,03 ( 3 H, s, COCH<sub>3</sub>),

3,83 ( 3 H, s, -OCH<sub>3</sub>),

3,5 - 5,3 (4 H, m, 2-CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>-O-),

20 5,43 (1 H, d, 6-H),

6,03 (1 H, q, 7-H),

6,77 (1 H, s, H aromático),

7,13 ( 2 H, s ampliado, NH<sub>2</sub>),

9,6 ( H, d, CONH-)

25

Ejemplo 14:

1 Ester ter-butílico de ácido 7-amino-cefalosporánico-1,1-  
dióxido

5 Etapa 1: A 4,32 g (0,01 moles) de éster ter-butílico de  
ácido 7-(2-hidroxi-benciliden-amino)-cefalosporánico  
(ejemplo 6) en 20 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se añade gota a  
gota a temperatura ambiente con agitación la solución de  
10 4,2 g (0,024 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico en 15  
cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se sigue agitando durante 3,5 ho-  
ras y se enfría con hielo. Los cristales separados (0,35  
g) se filtran con succión. Estos constan de una mezcla de  
sulfóxido y sulfona del éster de partida. Al añadir 200 g  
de éter al filtrado se separan por cristalización al en-  
friar adicionalmente 0,86 g de éster ter-butílico de ácido  
7-(2-hidroxi-bencilidenamino)-cefalosporánico-1,1-dióxido.

15  $C_{21}H_{24}N_2O_8S$  (464,5)  
Calculado C 54,3 H 5,2 N 6,0 S 6,9  
Encontrado 54,4 5,3 5,9 7,1

Valor R<sub>f</sub>: 0,63 (CD, gel de sílice Merck 60, éster etílico  
de ácido acético)

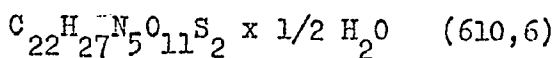
20 Etapa 2: La separación del grupo protector hidroxibencil-  
deno se realiza análogamente al ejemplo 9.

Ejemplo 15: éster (etoxi-etoxicarbonil-metílico) de ácido  
7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino 7-cefa-  
losporánico-1-S-óxido

25 A una solución de

1 2 g (0,0043 moles) de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-  
2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico-1-S-óxido (ejem-  
plo 2) y 0,6 cm<sup>3</sup> (0,0044 moles) de trietilamina en  
20 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida se añaden gota a gota con agi-  
5 tación a temperatura ambiente 0,71 g (0,0043 moles) de  
éster etílico de ácido 2-etoxi-2-cloroacético (punto de  
ebullición<sub>13</sub> 82 a 83°C), se agitan posteriormente durante  
30 minutos y se elimina el disolvente en vacío. El resi-  
duo se disuelve en cloroformo, la solución se lava con  
10 agua y con bicarbonato de sodio y después de secar con sul-  
fato de sodio se concentra hasta 20 cm<sup>3</sup>. Se vierte en 250  
cm<sup>3</sup> de éter, se filtra con succión el precipitado, y se  
obtienen, después del secado sobre pentóxido de fósforo,  
1,8 g del compuesto del título, que se descompone por en-  
cima de 130°C.

15



Calculado C 43,3 H 4,6 N 11,5 S 10,5

Encontrado 43,2 4,6 11,4 10,5

Valor R<sub>f</sub>: (CD, gel de sílice Merck, éster etílico de  
20 ácido acético/isopropanol/agua 4 : 3 : 2).

Ejemplo 16:

Ester (metoxi-metoxycarbonil-metílico) de ácido 7-[2-(2-  
aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico-  
-1-S-óxido

Análogamente al ejemplo 15, mediante reacción de ácido 7-

1. 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico-1-S-óxido (ejemplo 2) con éster metílico de ácido 2-cloro-2-metoxiacético (punto de ebullición <sup>22</sup> 75 a 77°C) se obtuvo el compuesto del título, punto de descomposición

5 > 150°C.

$C_{20}H_{23}N_5O_{11}S_2 \times 1/2 H_2O$  (582,5)

Calculado	C 41,2	H 4,2	N 12,0	S 11,0
Encontrado	41,0	4,2	11,8	11,2

Valor R : 0,7 (gel de sílice Merck, éster etílico de ácido acético/isopropanol/agua 4 : 3 : 2)

10

Ejemplo 17:

Ester (propoxi-propoxicarbonil-metílico) de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico-1-S-óxido

15. Análogamente al ejemplo 15, mediante reacción de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-cefalosporánico-1-S-óxido (ejemplo 2) con éster propílico de ácido 2-cloro-2-propoxiacético (punto de ebullición <sup>23</sup> 115 a 117°C) se obtuvo el compuesto del título, que se descompone lentamente a partir de 140°C.

20

$C_{24}H_{31}N_5O_{11}S_2$  (629,6)

Calculado	C 45,8	H 5,0	N 11,1	S 10,2
Encontrado	45,5	5,0	11,0	10,3

Ejemplo 18:

25. Ester (n-butoxi-n-butoxicarbonil-metílico) de ácido 7-

1 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-7-cefa-  
losporánico-1-S-óxido

Análogamente al ejemplo 15, mediante reacción de ácido  
7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamino]-7-cefa-  
5 losporánico-1-S-óxido (ejemplo 2) con éster n-butílico de  
ácido 2-n-butoxi-2-n-butoxiacético (punto de ebullición<sub>24</sub>  
145 a 147°C) se obtuvo el compuesto del título, que se des-  
compone a partir de 145°C.

$C_{26}H_{35}N_5O_{11}S_2$  (657,7)

10 Calculado C 47,5 H 5,4 N 10,7 S 9,8

Encontrado 47,2 5,4 10,5 9,8

Ejemplo 19:

Ester (metoxi-metoxicarbonil-metílico) de ácido 7-[2-eto-  
ximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamino]-7-cefalosporánico-  
15 -1-S-óxido

Análogamente al ejemplo 15, mediante reacción de ácido 7-  
-[2-etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamino]-7-cefalo-  
poránico-1-S-óxido (ejemplo 3) con éster metílico de ácido  
2-cloro-2-metoxiacético (punto de ebullición<sub>22</sub> 75 a 77°C)  
20 se obtuvo el compuesto del título, que se descompone a par-  
tir de 130°C.

$C_{21}H_{25}N_5O_{11}S_2$  (587,8)

Calculado C 42,9 H 4,3 N 11,9 S 10,9

Encontrado 42,5 4,3 11,7 10,6

1

Ejemplo 20Ester ter-butílico de ácido 7-(ter-butoxicarbonilamino)-cefalosporánico-1,1-dióxido

5

Etapa 1: A 6,6 g (0,02 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-aminocefalosporánico, disueltos en 25 cm<sup>3</sup> de piridina, se añaden 4,5 g (0,021 moles) de N-(ter-butoxicarboniloxi)-succinimida. Se agita durante 7 horas a la temperatura ambiente, la piridina se elimina en vacío, el residuo se tritura con agua, con adición de ácido clorhídrico 2n, y se filtra con succión. Se obtienen 8,4 g de producto bruto, que después de recristalización en metanol/agua con adición de carbón activo, dan 6,5 g de éster ter-butílico de ácido 7-(ter-butoxicarbonilamino)-cefalosporánico de punto de fusión 145 - 146°.

10

15

20

Etapa 2: 6,5 g (0,0152 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-(ter-butoxicarbonilamino)-cefalosporánico, disueltos en 30 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se mezclan a 20°, con enfriamiento, con una solución de 6,7 g (0,0304 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 78,3 por ciento) en 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, y se dejan en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas. El aceite precipitado por adición de 300 ml de

25

150378

1 agua solidifica al tratar con bicarbonato sódico, y después de recristalización en acetona/agua, proporciona 6 g del compuesto del título, punto de descomposición 178 - 179°.

5  $C_{19}H_{28}N_2O_9S$  (460,5)

Calculado : C 49,6 H 6,1 N 6,1 O 31,3 S 7,0

Encontrado : 49,3 5,8 6,2 31,3 7,1

PMN (ppm, 60 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )

10 1,44 y 1,5 (18H, 2S,  $(CH_3)_3CO-$ ),  
 2,03 (3H, S,  $CH_3-CO-$ ),  
 4,23 (2H, d,  $2-CH_2$ ),  
 4,78 (2H, q,  $3-C-CH_2-O-$ ),  
 5,32 (1H, d, 6H),  
 5,76 (1H, q, 7H),  
 15 7,11 (1H, d,  $-CONH-$ ).

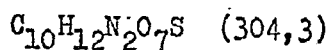
Ejemplo 21

Ácido 7-aminocefalosporánico-1,1-dióxido

20 2,3 g (0,005 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-(ter-butoxicarbonilamino)-cefalosporánico-1,1-dióxido (ejemplo 20) se disuelven en 23 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético y se dejan en reposo a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. El ácido trifluoroacético se separa en vacío, el residuo se mezcla con 150 ml de agua, el cristalizado resultante se filtra con succión y se seca en vacío.

25 Se obtienen 1,3 g del compuesto del título, de punto de des-

1 composición 179 - 180°.



Calculado : C 39,5 H 4,0 N 9,2 S 10,5

Encontrado : 39,7 4,4 8,9 10,7

5 RMN (ppm, 60 MHz, P<sub>2</sub>O + NaHCO<sub>3</sub>)

2,12 (3H, s, CH<sub>3</sub>-CO-),

4,8 (2H, q, 3-C-CH<sub>2</sub>-O-),

5,0 (1H, d, 6-H),

5,16 (1H, d, 7-H).

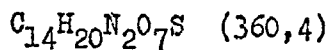
10 Ejemplo 22

Ester ter-butílico de ácido 7-aminocefalosporánico-1,1-dióxido

23 g (0,05 moles) de éster ter-butílico de ácido 7-(ter-butoxicarbonilamino)-cefalosporánico-1,1-dióxido (ejemplo 20) se disuelven a 25° en 115 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético, y al cabo de 5 minutos la mezcla de reacción se vierte en 500 cm<sup>3</sup> de agua. La solución filtrada se ajusta a pH 8 con bicarbonato sódico. Después de filtración con succión y secado de los cristales, se obtienen 10,6 g del compuesto del título, de punto de descomposición 173°.

20

Por acidificación de las aguas madres (pH 2) se obtienen 2,4 g de ácido 7-aminocefalosporánico-1,1-dióxido (ejemplo 21).



Calculado : C 46,7 H 5,6 N 7,8 O 31,1 S 8,9

25

150378

1 Encontrado : C 46,4 H 5,4 N 7,5 O 30,8 S 9,2

RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

1,48 (9H, s,  $(\text{CH}_3)_3\text{CO-}$ ),

2,02 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ),

5 2,83 (2H, s,  $-\text{NH}_2$ ),

4,15 (2H, q, 2- $\text{CH}_2$ ),

4,77 (2H, q, 3-C- $\text{CH}_2\text{-O-}$ ),

4,98 (1H, d, 6-H),

5,18 (1H, d, 7-H).

10 Ejemplo 23

Acido 7-aminocefalosporánico-1-S-6xido

5,5 g (0,02 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico, disueltos en 50  $\text{cm}^3$  de ácido fórmico, se mezclan gota a gota a 20° con una solución de 4,6 g (0,021 moles) de ácido 3-cloroperoxibenzoico (al 72,3 por ciento). Se continúa agitando durante 20 minutos más, se añaden 40 ml de metanol, se vierte en 500 ml de éter, se filtra con succión y se seca en vacío. Se obtienen 4,9 g del compuesto del título, de punto de descomposición 250°.

20  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  (288,3)

Calculado : C 41,7 H 4,2 N 9,7 O 33,3 S 11,1

Encontrado : 41,6 4,4 9,8 33,2 10,9

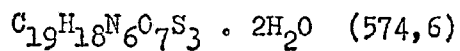
Ejemplo 24

Acido 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamido7-3-  
- $\overline{2}$ -(pirid-2'-il-tiometil)-3-cefem-4-carboxílico-S-1,1-dióxido

25

150378

1 De modo análogo al del ejemplo 12, por reacción de  
 ácido 7- $\overline{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximino-acetamido $\overline{7}$ -ce-  
 falosporánico con 2-mercapto-piridin-1-óxido y oxidación  
 5 subsiguiente con ácido 3-cloroperoxibenzoico, se obtuvo el  
 compuesto del título, de punto de descomposición 210°.



Calculado : C 39,7 H 3,9 N 14,6

Encontrado: 39,9 3,7 14,4

Ejemplo 25

10 Acido 7- $\overline{2}$ -etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\overline{7}$ -ce-  
 falosporánico-1,1-dióxido

A la suspensión de 73 g (0,3 moles) de éster etí-  
 lico de ácido 2-etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acético  
 (preparado de modo análogo al del ejemplo 4, etapas 1 a 3)  
 15 en 300 cm<sup>3</sup> de etanol se le añaden gota a gota 160 ml (0,32  
 moles) de lejía de sosa 2n, se agita durante 18 horas a tem-  
 peratura ambiente, a continuación se añaden gota a gota 300  
 cm<sup>3</sup> de éter, la sal sódica separada por cristalización se  
 filtra con succión y se lava con tetrahydrofurano y éter.  
 20 La sal sódica se suspende en 220 ml de metanol y se mezcla  
 con la cantidad equivalente de ácido clorhídrico concentra-  
 do. Se filtra con succión, se lava con éter, se seca en va-  
 cío, y se obtienen 52,6 g de ácido 2-etoximino-2-(2-amino-  
 25 tiazol-4-il)-acético. El ácido 2-etoximino-2-(2-amino-

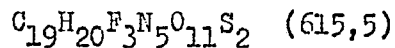
1 zol-4-il)-acético se hace reaccionar como éster activo (por  
 ejemplo de hidroxisuccinimida o de pentaclorofenol) con la  
 cantidad equivalente de éster ter-butílico de ácido 7-ami-  
 nocefalosporánico-1,1-dióxido (ejemplo 22) en piridina a  
 5 temperatura ambiente, para dar éster ter-butílico de ácido  
 7-[2-etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-cefalospo-  
 ránico-1,1-dióxido, de punto de descomposición 180°.

RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

10 1,22 (3H, t,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),  
 1,52 (9H, s,  $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  
 2,07 (3H, s,  $\text{CH}_3-\text{CO}-$ ),  
 4,08 (2H, q,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ),  
 4,26 (2H, s,  $2-\text{CH}_2$ ),  
 4,78 (2H, q,  $3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ),  
 15 5,43 (1H, d, 6-H),  
 6,06 (1H, q, 7-H),  
 6,75 (1H, s, H aromático),  
 7,18 (2H, s,  $-\text{NH}_2$ ),  
 9,48 (1H, d,  $-\text{CONH}-$ ).

20 2,4 g (0,0043 moles) de éster ter-butílico de áci-  
 do 7-[2-etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-cefa-  
 losporánico-1,1-dióxido se disuelven en 12  $\text{cm}^3$  de ácido tri-  
 fluoroacético y se agitan durante 1 hora a la temperatura  
 ambiente. Después de separación del ácido trifluoroacético  
 25 en vacío, trituration del residuo oleoso con éter, filtra-

1 ción con succión del cristalizado, y secado en vacío, se obtienen 2,4 g del compuesto del título, como trifluoroacetato de punto de descomposición 138°.



5 Calculado : C 37,1 H 3,3 N 11,4 S 10,4

Encontrado : 36,8 3,4 11,7 10,4

RMN (ppm, 60 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )

1,22 (3H, t,  $-O-CH_2-CH_3$ ),  
 2,03 (3H, s,  $CH_3-CO-$ ),  
 10 4,11 (2H, q,  $-O-CH_2-CH_3$ ),  
 4,25 (2H, s,  $2-CH_2$ ),  
 4,83 (2H, q,  $3-C-CH_2-O-$ ),  
 5,43 (1H, d, 6-H),  
 6,01 (1H, q, 7-H),  
 15 6,78 (1H, s, H aromático),  
 9,50 (1H, d,  $-CONH-$ )

Valor  $R_f$ : 0,43 (cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice, por acetato de etilo/isopropanol/agua 4:3:2).

Ejemplo 26

20 Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoximino-acetamido7-  
-cefalosporánico-1,1-dióxido

De modo análogo al del ejemplo 25 se obtuvo el compuesto del título, de punto de descomposición 120°.

El compuesto del título contiene 13,8 % de ácido trifluoroacético; la composición elemental se calculó de

25

150378

1 modo correspondiente.

Calculado : C 40,1 H 3,9 N 11,4 S 10,4

Encontrado : 39,9 3,9 11,2 10,4

RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

5	0,63 - 1,9	(7H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )
	2,03	(3H, s, $\text{CH}_3-\text{CO}-$ ),
	4,08	(2H, t, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ),
	4,25	(2H, d, $2-\text{CH}_2$ ),
	4,85	(2H, q, $3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ),
10	5,43	(1H, d, 6-H),
	6,03	(1H, q, 7-H),
	6,80	(1H, s, H aromático),
	9,55	(1H, d, $-\text{CONH}$ )

Ejemplo 27

15 Acido 7- $\sqrt{2}$ -aliloximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido7-  
-cefalosporánico-1,1-dióxido

De modo análogo al del ejemplo 25 se obtuvo el compuesto del título, de punto de descomposición 130°. Contiene 7,9 % de ácido trifluoroacético; la composición elemental se calculó de modo correspondiente.

20 Calculado : C 40,4 H 3,5 N 12,6 S 11,5

Encontrado : 39,4 3,6 12,4 11,3

RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

25	2,03	(3H, s, $\text{CH}_3-\text{CO}-$ ),
	4,25	(2H, d, $2-\text{CH}_2$ ),

1	4,4 - 6,4	(5H, m, $-\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$ ),
	4,85	(2H, q, $3\text{-C-CH}_2\text{-O-}$ ),
	5,43	(1H, d, 6-H),
	6,01	(1H, q, 7-H),
5	6,78	(1H, s, H aromático),
	9,62	(1H, d, $-\text{CONH-}$ )

Ejemplo 28Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-bromoaliloximino)-acetamido-7-cefalosporánico-1,1-dióxido

10 De modo análogo al del ejemplo 25 se obtuvo el compuesto del título, de punto de descomposición  $115^\circ$ , a partir de ácido 2-(2-bromoaliloximino)-2-(2-aminotiazol-4-il)-acético y éster ter-butílico de ácido 7-aminocefalosporánico-1,1-dióxido. Contiene 6,2 % de ácido trifluoroacético; la composición elemental se calculó de modo correspondiente.

15 Calculado : C 35,5 H 2,9 N 11,1 Br 12,7 S 10,2

Encontrado : 35,7 3,2 10,8 12,0 10,2

RMN (ppm, 60 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

20	2,03	(3H, s, $\text{CH}_3\text{-CO-}$ )
	4,25	(2H, d, $2\text{-CH}_2$ ),
	4,67	(2H, s, $\text{-O-CH}_2\text{-C-}$ ),
	4,85	(2H, q, $3\text{-C-CH}_2\text{-O-}$ ),
	5,45	(1H, s, 6-H),
25	5,85	(2H, q, $\text{-C=CH}_2$ ),

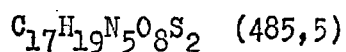
150378

- 1  
 6,01 (1H, q, 7-H),  
 6,81 (1H, s, H aromático),  
 9,75 (1H, d, -NHCO-)

Ejemplo 29

- 5 Acido 7- $\sqrt{2}$ -etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido7-cefalosporánico-1-R-dióxido

- 10 2,9 g (0,01 moles) de ácido 7-aminocefalosporánico-1-R-óxido (ejemplo 8) se suspenden en 40 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se mezclan con 2,4 cm<sup>3</sup> (0,01 moles) de bis-trimetilsilil-acetamida, y se agitan durante 45 minutos a temperatura ambiente. A la solución transparente se le añaden 0,01 moles de éster activo de ácido 2-etoximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acético, y se agita durante alrededor de 20 horas a temperatura ambiente. Se filtra y el residuo se tritura con agua y etanol. Se obtienen 1,6 g del compuesto del título, de punto de descomposición 250°.



Calculado : C 42,1 H 3,9 N 14,4 O 26,4 S 13,2

Encontrado : 42,2 3,8 14,6 26,5 13,4

- 20 RMN (ppm, 60 MHz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)

- 1,22 (3H, t, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),  
 2,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>-CO-),  
 3,93 (2H, q, 2-CH<sub>2</sub>),  
 4,11 (2H, q, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),  
 4,80 (2H, q, 3-C-CH<sub>2</sub>-O-),

- 1 4,90 (1H, d, 6-H),  
 5,76 (1H, q, 7-H),  
 6,80 (1H, s, H aromático),  
 7,18 (2H, s, -NH<sub>2</sub>),  
 5 9,68 (1H, d, -CONH-)

Ejemplo 30

Monoformiato de ácido 7β- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(β-carboxi-propionilamido)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil $\sqrt{7}$ -cef-3-em-4-carboxílico-S-óxido

- 10 792 mg (1,26 milimoles) de ácido 7β- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(β-carboxi-propionilamido)-1,3,4-tiadiazol-5-il-tiometil $\sqrt{7}$ -cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 10 ml. de ácido fórmico (al 98 - 100 por ciento). Se añade gota a  
 15 gota una solución de 278 mg (1,26 milimoles) de ácido meta-cloroperbenzoico al 73,3 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y la solución se agita durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se introduce con agitación en 150 ml de éter dietílico, el precipitado se  
 20 filtra con succión y se lava con éter. Después de secado en vacío se obtienen 580 mg del compuesto del título.

R<sub>f</sub> : 0,15 (gel de sílice de la firma Merck; acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1).

Espectro IR (KBr) : 1774 cm<sup>-1</sup> (banda de β-lactama)

- 25 RMN. (d<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz): δ = 3,28 ppm (Singulete, 3 H, =N-OCH<sub>3</sub>)

150378

- 1  $\delta = 4,92$  ppm (Doblete, 1 H, 6-CH-)
- $\delta = 5,82$  ppm (Cuartete, 1 H, 7-CH-)
- $\delta = 6,78$  ppm (Singulete, 1 H, H de tiazol)
- $\delta = 7,13$  ppm (Singulete, 2 H, -NH<sub>2</sub>)
- 5  $\delta = 8,83$  ppm (Doblete, 1 H, -NH-CO-)
- $\delta = 8,13$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 31

10 Monoformiato de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido  
 $7$ - $3$ - $\sqrt{2}$ -(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-  
-tiometil $7$ -cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

15 1,15 g (20 milimoles) de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido  
 $7$ - $3$ - $\sqrt{2}$ -(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil  
 $7$ -cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 15 ml de ácido fórmico (al 98 - 100 por ciento). Se añade gota a gota una solución de 442 mg (20 milimoles) de ácido meta-cloroperbenzoico al 78,3 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y la solución de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se introduce con agitación en 250 ml de éter, el precipitado se filtra con succión, se lava con éter y se seca en vacío. Se obtienen 1,1 g del compuesto del título.

IR (KBr) : 1770 cm<sup>-1</sup> (banda de  $\beta$ -lactama)

25 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,83$  ppm (Singulete, 3H, =N-OCH<sub>3</sub>)

- 1  $\delta = 4,95$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)  
 $\delta = 5,84$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-),  
 $\delta = 6,80$  ppm (Singulete, 1H, H de tiazol)
- 5  $\delta = 7,14$  ppm (Singulete, 2H, -NH<sub>2</sub>)  
 $\delta = 7,89$  ppm (Multiplete, 2H, H-3,5 de piridilo)  
 $\delta = 8,80$  ppm (Multiplete, 3H, H-2,6 de piridilo y -NH-CO-)
- 10  $\delta = 8,12$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 32

Monoformiato de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(2-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil $\sqrt{7}$ -cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 15 550 mg (10 milimoles) de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ - $\sqrt{2}$ -(2-piridil)-1,3,4-oxadiazol-5-il-tiometil $\sqrt{7}$ -cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico
- 20 (al 98 - 100 por ciento). A ello se añade gota a gota una solución de 221 mg (10 milimoles) de ácido meta-cloroperbenzoico al 78,3 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y la solución de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se introduce
- 25 con agitación en 200 ml de éter, el precipitado se filtra

150378

1 con succión, se lava con éter y se seca en vacío. Se obtienen 480 mg del compuesto del título.

R<sub>f</sub> : 0,16 (gel de sílice, firma Merck; acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1).

5 IR (KBr) : 1776 cm<sup>-1</sup> (banda de β-lactama)

RMN (d<sub>6</sub>-DMSO ; 60 MHz): δ = 3,83 ppm (Singulete, 3H, =N-OCH<sub>3</sub>)

δ = 4,93 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)

δ = 5,81 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)

δ = 6,77 ppm (Singulete, 1H, H de tiazol)

10

δ = 7,10 ppm (Singulete, 2H, -NH<sub>2</sub>)

δ = 7,56 ppm (Multiplete, 1H, H-5 de piridilo)

δ = 8,00 ppm (Multiplete, 2H, H-3,4 de piridilo)

15

δ = 8,70 ppm (Multiplete, 1H, H-6 de piridilo)

δ = 8,82 ppm (Doblete, 1H, -NH-CO-)

δ = 8,06 ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

20

### Ejemplo 33

1-S-Monoformiato de ácido 7 β-√2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-  
-metoximino-acetamido/3-(1-etil-2-trifluorometil-1,3,4-tria-  
zol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico

25

593 mg (10 milimoles) de ácido 7 β-√2-(2-aminotiazol-

150378

1 -4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-(1-etil-2-trifluorome-  
 5 til-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se  
 disuelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico  
 (al 98 - 100 por ciento). Se añade gota a gota una solución  
 de 232 g (10 milimoles) de ácido meta-cloroperbenzoico al  
 74 por ciento en 5 mililitros de tetrahidrofurano, y la so-  
 lución se agita durante otros 30 minutos a temperatura am-  
 biente. La solución de reacción se introduce con agitación  
 en 150 ml de éter, el precipitado se filtra con succión y  
 10 se lava con éter. Se obtienen 520 mg del compuesto del tí-  
 tulo.

$R_f$  : 0,47 (gel de sílice, firma Merck; acetona : ácido acé-  
 tico glacial = 10 : 1)

0,43 (gel de sílice, firma Merck; acetato de etilo :  
 15 metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1).

IR (KBr) :  $1774 \text{ cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 1,28 \text{ ppm}$  (Triplete, 3H, N-C-CH<sub>3</sub>)

$\delta = 3,81 \text{ ppm}$  (Singulete, 3H, =N-OCH<sub>3</sub>)

$\delta = 4,18 \text{ ppm}$  (Cuartete, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-C)

20  $\delta = 4,91 \text{ ppm}$  (Doblete, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,83 \text{ ppm}$  (Cuartete, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,79 \text{ ppm}$  (Singulete, 1H, H de tiazol)

$\delta = 7,16 \text{ ppm}$  (Singulete, 2H, -NH<sub>2</sub>)

25  $\delta = 8,76 \text{ ppm}$  (Doblete, 1H, -NH-CO-)

150378

1

$\delta = 8,10$  ppm (Singulete, 1H, H-ácido fórmico)

Ejemplo 34

5

Monoformiato de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido-7-3-(4,6-diamino-pirimid-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

10

1,07 g (2 milimoles) de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido-7-3-(4,6-diamino-pirimid-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 15 ml de ácido fórmico (al 98 - 100 por ciento). Se añade gota a gota una solución de 390 mg de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se introduce con agitación en 150 ml de éter dietílico, el precipitado se filtra con succión y se lava con mucho éter. Después de secado inmediato en vacío se obtienen 910 mg del compuesto del título.

15

$R_f$  : no determinable exactamente - la sustancia apenas se desplaza en disolventes próticos.

20

IR (KBr) :  $1770 \text{ cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,83$  ppm (Singulete, 1H, =N-OCH<sub>3</sub>)

$\delta = 4,89$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,13$  ppm (Singulete, 1H, H de pirimidilo)

25

150378

- 1  $\delta = 5,56$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)
- $\delta = 6,11$  ppm (Singulete, 2H, NH<sub>2</sub> de pirimidilo)
- 5  $\delta = 6,79$  ppm (Singulete, 3H, H de tiazol y NH<sub>2</sub> de pirimidilo)
- $\delta = 7,13$  ppm (Singulete, 2H, NH<sub>2</sub> de tiazol)
- $\delta = 8,65$  ppm (Doblete, 1H, -NH-CO)
- 10  $\delta = 8,11$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 35

Monoformiato de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido7-3-(1-metil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 15 700 mg (1,21 milimoles) de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido7-3-(1-metil-2-trifluorometil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico (al 98 - 100 por ciento). Se añaden gota a gota y con agitación 232 mg de ácido meta-cloroperbenzoico al
- 20 y con agitación 232 mg de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otra media hora a temperatura ambiente. La carga se introduce con agitación en 150 ml de éter, el precipitado se
- 25 separa por filtración y se lava con éter. Después de secado

150378



1 cipitado se filtra con succión y se lava con éter. Después de secado en vacío se obtienen 1,5 g del compuesto del título.

IR (KBr) :  $1770\text{ cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

5 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 4,25$  ppm (Triplete, 3H, -N-O-CH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 3,74$  ppm (Singlete, =N-OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 4,00$  ppm (Multiplete, 2-CH<sub>2</sub>- + N-CH<sub>2</sub>-C)  
 10  $\delta = 4,94$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)  
 $\delta = 5,75$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)  
 $\delta = 6,72$  ppm (Singlete, 1H, H de triazol)  
 $\delta = 7,14$  ppm (Singlete, ancho, -NH<sub>2</sub>)  
 $\delta = 8,55$  ppm (Singlete, 1H, H de triazol)  
 15  $\delta = 8,85$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)  
 $\delta = 8,18$  ppm (Singlete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 37

20 Monoformiato de ácido 7 $\beta$ -/2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-/2-(3-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil/7-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

549 mg (0,95 milimoles) de ácido 7 $\beta$ -/2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-/2-(3-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil/7-cef-3-em-4-carboxílico se di-

25  
150378

1       suelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico  
al 98 por ciento. Se añaden gota a gota y con agitación 190  
mg (0,95 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroper-  
benzoico al 87 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y la  
5       solución de reacción se agita durante otros 45 minutos a  
temperatura ambiente. La carga de reacción se introduce  
con agitación en 250 ml de éter, el precipitado se filtra  
con succión y el residuo se lava con éter. Después de seca-  
do en vacío a 37°C se obtienen 450 mg del compuesto del tí-  
tulo.

10       R<sub>f</sub> : 0,07 (acetona : cloroformo : ácido acético glacial =  
50 : 50 : 7) -

0,18 (metanol : acetato de etilo : ácido acético gla-  
cial = 10 : 20 : 1) -

15       0,57 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1).

IR (KBr) : 1778 cm<sup>-1</sup> (banda de β-lactama)

RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz) : δ = 3,84 ppm (Singulete, 3H, =N-OCH<sub>3</sub>)

δ = 4,91 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)

δ = 5,79 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)

20       δ = 6,77 ppm (Singulete, 1H, H de  
tiazol)

δ = 7,13 ppm (Singulete, ancho, 2H,  
-NH<sub>2</sub>)

δ = 7,60 ppm (Multiplete, 2H, H-4,5  
de tienilo)

25

150378

- 1  $\delta = 8,05$  ppm (Singulete, 1H, H-2 de tienilo)
- $\delta = 8,87$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)
- 5  $\delta = 8,05$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 38

Monoformiato de ácido 7 $\beta$ -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(3-furil)-1H-1,3,4-triazol-5-il]-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 10 266 mg (0,47 milimoles) de ácido 7 $\beta$ -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-[2-(3-furil)-1H-1,3,4-triazol-5-il]-tiometil]-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añaden gota a gota 112 mg (0,47 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al
- 15 87 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se introduce con agitación en 100 ml de éter, el precipitado se filtra con succión y se lava con éter. Después de secado en vacío a 37°C se obtienen 140 mg del compuesto del título.

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

IR (KBr) : 1775  $\text{cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

25 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,33$  ppm (Espectro AB, 2-CH<sub>2</sub>)

$\delta = 3,84$  ppm (Singulete, =N-OCH<sub>3</sub>)

150378

- 1  $\delta = 4,18$  ppm (Espectro AB, 3-CH<sub>2</sub>-S-)
- $\delta = 4,85$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)
- $\delta = 5,75$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)
- 5  $\delta = 6,77$  ppm (Multiplete, 2H, H de tiazol + H-4 de furilo)
- $\delta = 7,12$  ppm (Multiplete, 3H, H-5 de furilo + -NH<sub>2</sub>)
- 10  $\delta = 7,70$  ppm (Singulete, 1H, H-2 de furilo)
- $\delta = 8,78$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)
- $\delta = 8,09$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 39

- 15 Monoformiato de ácido 7  $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido7-3- $\sqrt{2}$ -(2-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil7-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 20 1,16 g (2 milimoles) de ácido 7  $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido7-3- $\sqrt{2}$ -(3-tienil)-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil7-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 15 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añade gota a gota y con agitación una solución de 405 mg (2 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 15 ml de tetrahydrofurano, y se agita durante otros 60 minutos a temperatu-
- 25

- 1 ra ambiente. La carga se introduce con agitación en 200 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava con éter y se seca en vacío a 37°C sobre hidróxido potásico. Se obtienen 1,1 g del compuesto del título.
- 5  $R_f$ : 0,10 (acetona : cloroformo : ácido acético glacial = 50 : 50 : 1) -  
 0,19 (acetato de etilo : metanol : ácido acético glacial = 20 : 10 : 1) -  
 0,36 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)
- 10 IR (KBr) : 1776  $\text{cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)  
 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta$  = 3,83 ppm (Singlete, =N-OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  = 4,07 ppm (Espectro AB, 3-CH<sub>2</sub>-S-)  
 $\delta$  = 4,90 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)  
 $\delta$  = 5,78 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)  
 15  $\delta$  = 6,77 ppm (Singlete, 1H, H de tiazol)  
 $\delta$  = 7,13 ppm (Multiplete, 3H, -NH<sub>2</sub> + H-4 de tienilo)  
 $\delta$  = 7,63 ppm (Multiplete, 2H, H-3,5 de tienilo)  
 20  $\delta$  = 8,76 ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)  
 $\delta$  = 8,00 ppm (Singlete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 40

25

Monoformiato de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-me-

150378

1 toximino-acetamido7-3-(1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-  
-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

5 1,0 g (2 milimoles) de ácido 7 $\beta$ -2-(2-aminotiazol-  
 -4-il)-2-sin-metoximino-acetamido7-3-(1H-1,3,4-triazol-5-il-  
 10 -tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatu-  
 ra ambiente en 15 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se  
 añaden gota a gota y con agitación 416 mg de ácido meta-clo-  
 roperbenzoico (al 87 por ciento) en 5 ml de tetrahidrofura-  
 no, y se agita a temperatura ambiente durante otros 75 mi-  
 15 nutos. A continuación la carga se introduce con agitación en  
 200 ml de éter, el precipitado se separa por filtración,  
 se lava con éter, y se seca en vacío a 37°C sobre hidróxi-  
 do potásico. Se obtienen 0,98 g del compuesto del título.  
 R<sub>f</sub> : 0,11 (acetato de etilo : metanol : ácido acético gla-  
 15 cial = 20 : 10 : 1)

IR (KBr): 1774 cm<sup>-1</sup> (banda de  $\beta$ -lactama)

RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz):  $\delta$  = 3,86 ppm (Singulete, =N-OCH<sub>3</sub>)

$\delta$  = 4,88 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)

$\delta$  = 5,80 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)

20  $\delta$  = 6,76 ppm (Singulete, 1H, H de  
 triazol)

$\delta$  = 7,13 ppm (Singulete, ancho, 2H,  
 -NH<sub>2</sub>)

$\delta$  = 8,36 ppm (Singulete, 1H, H de  
 triazol)

25

150378

1

 $\delta = 8,72$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-) $\delta = 8,09$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)Ejemplo 41

5

Monoformiato de ácido 7 $\beta$ -/2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-(1-metil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

10

1,02 g (2 milimoles) de ácido 7 $\beta$ -/2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-(1-metil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 15 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añade gota a gota una solución de 416 mg (2 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 10 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otra hora a temperatura ambiente. La carga se introduce con agitación en 300 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava bien con éter y se seca en vacío. Se obtienen 920 mg del compuesto del título.

15

$R_f$  : 0,04 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

20

IR (KBr) : 1777  $\text{cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,53$  ppm, (Singulete, -N-CH<sub>3</sub>)

$\delta = 3,86$  ppm (Singulete, -N-OCH<sub>3</sub>)

$\delta = 4,89$  ppm (Doblete, 1H, C-H-6)

$\delta = 5,79$  ppm (Cuartete, 1H, 7-OH-)

$\delta = 6,78$  ppm (Singulete, 1H, H de

tiazol)

25

150378

- 1  $\delta = 7,14$  ppm (Singulete, ancho, 2H, -NH<sub>2</sub>)
- $\delta = 8,50$  ppm (Singulete, 1H, H de triazol)
- 5  $\delta = 8,76$  ppm (Doblete, 1H, -NH-CO-)
- $\delta = 8,07$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 42

10 Monoformiato de ácido 7 $\beta$ -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(1,2-dimetil-1,3,4-triazol-5-il-tio-metil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

15 523 mg (1 milimol) de ácido 7 $\beta$ -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido]-3-(1,2-dimetil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añade gota a gota y con agitación una solución de 213 mg (1 milimol + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otra hora a temperatura ambiente. La

20 carga se introduce en 150 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava varias veces con éter y se seca en vacío. Se obtienen 470 mg del compuesto del título.

R<sub>f</sub> : 0,06 (acetona : ácido acético glacial = 10 : 1)

IR (KBr): 1775 cm<sup>-1</sup> (banda de  $\beta$ -lactama)

25 RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 60 MHz):  $\delta = 2,33$  ppm (Singulete, -CH<sub>3</sub>)

1

 $\delta = 3,44$  ppm (Singulete,  $-N-CH_3$ ) $\delta = 3,86$  ppm (Singulete,  $=N-OCH_3$ ) $\delta = 4,92$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)

5

 $\delta = 5,82$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-) $\delta = 6,79$  ppm (Singulete, 1H, H de tiazol) $\delta = 7,20$  ppm (Absorción ancha, 2H,  $-NH_2$ )

10

 $\delta = 8,79$  ppm (Doblete, 1H,  $-NH-CO-$ ) $\delta = 8,09$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)Ejemplo 43

Monoformiato de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido  
 $\sqrt{3}$ -(purin-6-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

15

550 mg (1 milimol) de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ -(purin-6-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 10 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añade gota a gota una solución de 230 mg (1 milimol + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 5 mililitros de tetrahidrofurano, y se agita durante otros 70 minutos a temperatura ambiente. La carga se introduce con agitación en 200 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava varias veces con éter y se seca en va-

25

150378

- 1 cfo. Se obtienen 530 mg del compuesto del título.
- IR (KBr) : 1770  $\text{cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)
- RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta$  = 3,85 ppm (Singulete, =N-OCH<sub>3</sub>)
- 5  $\delta$  = 4,11 ppm (Espectro AB, 3-CH<sub>2</sub>-S-)
- $\delta$  = 4,90 ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)
- $\delta$  = 5,78 ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)
- $\delta$  = 6,77 ppm (Singulete, 1H, H de tiazol)
- 10  $\delta$  = 7,15 ppm (Singulete, ancho, 2H, -NH<sub>2</sub>)
- $\delta$  = 8,43 ppm (Singulete, H-8 de purinilo)
- $\delta$  = 8,66 ppm (Singulete, 1H, H-2 de purinilo)
- 15  $\delta$  = 8,77 ppm (Doblete, 1H, -NH-CO-)
- $\delta$  = 8,14 ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 44

20 Monoformiato de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido  
7-3-(2-fenil-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

25 1,15 g (2 milimoles) de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido  
 7-3-(2-fenil-1H-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a temperatura ambiente en 20 ml de ácido fórmico al 98

1 por ciento. Se añade gota a gota una solución de 480 mg (2 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por ciento en 8 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otros 70 minutos a temperatura ambiente. La carga se introduce con agitación en 300 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava varias veces con éter y se seca. Se obtienen 1,05 g del compuesto del título.

IR (KBr) :  $1776 \text{ cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

10 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,85$  ppm (Singulete, =N-OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 4,87$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)  
 $\delta = 5,77$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)  
 $\delta = 6,74$  ppm (Singulete, 1H, H de tiazol)  
 15  $\delta = 7,10$  ppm (Singulete, ancho, 2H, -NH<sub>2</sub>)  
 $\delta = 7,42$  ppm (Multiplete, 2H, H-3,4,5 de fenilo)  
 $\delta = 7,91$  ppm (Multiplete, 2H, H-2,6 de fenilo)  
 20  $\delta = 8,71$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)  
 $\delta = 8,07$  ppm (Singulete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 45

25  
150378

Hemiformiato de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-me-

1 toximino-acetamido7-3-(pirimid-4-il-tiometil)-cef-3-em-4-  
-carboxílico-1-S-óxido

5 788 mg (1,55 milimoles) de ácido 7  $\beta$ - $\overline{2}$ -(2-amino-  
tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido7-3-(pirimid-4-il-  
tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven a tempera-  
tura ambiente en 15 ml de ácido fórmico al 98 por ciento.  
Se añade gota a gota una solución de 327 mg (1,55 milimo-  
les + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87  
10 por ciento e 8 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante  
otra hora a temperatura ambiente. La carga se introduce en  
250 ml de éter, el precipitado se separa por filtración,  
se lava varias veces con éter y se seca. Se obtienen 720 mg  
del compuesto del título.

IR (KBr) : 1781  $\text{cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

15 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta$  = 3,84 ppm (Singulete, =N-OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta$  = 4,76 ppm (Espectro AB, 3-CH<sub>2</sub>-S-)  
 $\delta$  = 4,87 ppm (Doblete, 6-CH-)  
 $\delta$  = 5,78 ppm (Cuartete, 1H, -7-CH-)  
 $\delta$  = 6,75 ppm (Singulete, 1H, H de  
20 tiazol)  
 $\delta$  = 7,12 ppm (Singulete, ancho, 2H,  
-NH<sub>2</sub>)  
 $\delta$  = 7,41 ppm (Cuartete, 1H, H-5 de  
pirimidilo)  
25  $\delta$  = 8,38 ppm (Doblete, 1H, H-6 de  
150378 pirimidilo)

- 1  $\delta = 8,85$  ppm (Doblete, 1H, H-2 de pirimidilo)
- $\delta = 8,73$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)
- 5  $\delta = 8,07$  ppm (Singulete, 1/2H, 1/2 mol ácido fórmico)

Ejemplo 46

Hemihidrato de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ -(1-fenil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 10 748 mg (1,3 milimoles) de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido $\sqrt{3}$ -(1-fenil-1,3,4-triazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven en 15 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añaden gota a gota 273 mg (1,3 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-
- 15 -cloroperbenzoico al 87 por ciento en 8 ml de tetrahydrofurano, y la carga se agita durante otra hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se introduce con agitación en 250 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava con éter y se seca en vacío. Se obtienen 600
- 20 mg del compuesto del título.

IR (KBr) : 1776  $\text{cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,85$  ppm (Singulete, =N-OCH<sub>3</sub>)

$\delta = 4,83$  ppm (Doblete, 1H, 6-CH-)

$\delta = 5,80$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)

$\delta = 6,77$  ppm (Singulete, 1H, H de tiazol)

25

150378

- 1  $\delta = 7,13$  ppm (Singulete, ancho, 2H, -NH<sub>2</sub>)
- $\delta = 7,46$  ppm (Multiplete, 5H, H de fenilo)
- 5  $\delta = 8,73$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)
- $\delta = 8,84$  ppm (Singulete, 1H, H de triazol)
- $\delta = 8,06$  ppm (Singulete, 1/2 H, 1/2 mol ácido fórmico)

10 Ejemplo 47

Monoformiato de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-(1-fenil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 15 589 mg (1,03 milimoles) de ácido 7 $\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido/3-(1-fenil-tetrazol-5-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se disuelven en 10 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añaden gota a gota, a temperatura ambiente, 214,5 mg (1,03 milimoles + 5 % de exceso) de ácido meta-cloroperbenzoico al 87 por
- 20 ciento en 5 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante otros 45 minutos a temperatura ambiente. La carga se introduce con agitación en 250 ml de éter, el precipitado se separa por filtración, se lava con éter y se seca en vacío. Se aíslan 410 mg del compuesto del título.

25 IR (KBr): 1776 cm<sup>-1</sup> (banda de  $\beta$ -lactama)

- 1 RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 3,86$  ppm (Singlete, =N-OCH<sub>3</sub>)  
 $\delta = 4,49$  ppm (Espectro AB, 3-CH<sub>2</sub>-S-)  
 $\delta = 4,92$  ppm (Doblete, 6-OH-)  
 $\delta = 5,82$  ppm (Cuartete, 1H, 7-CH-)  
5  $\delta = 6,78$  ppm (Singlete, 1H, H de tiazol)  
 $\delta = 7,15$  ppm (Absorción ancha, 2H, -NH<sub>2</sub>)  
10  $\delta = 7,66$  ppm (Multiplete, 5H, H de fenilo)  
 $\delta = 8,79$  ppm (Doblete, 1H, -CO-NH-)  
 $\delta = 8,10$  ppm (Singlete, 1H, ácido fórmico)

Ejemplo 48

- 15 Monoformiato de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido  
7-3-(5-carboximetil-4-metil-tiazol-2-il-  
-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico-1-S-óxido

- 20 500 mg (0,855 milimoles) de ácido  $7\beta$ - $\sqrt{2}$ -(2-amino-  
tiazol-4-il)-2-sin-metoximino-acetamido 7-3-(5-carboximetil-  
-4-metil-tiazol-2-il-tiometil)-cef-3-em-4-carboxílico se di-  
suelven en 10 ml de ácido fórmico al 98 por ciento. Se añaden  
gota a gota 178 mg (0,855 milimoles + 5 % de exceso) de  
ácido meta-cloroperbenzoico en 7 ml de tetrahidrofurano, y  
se agita durante otros 45 minutos a temperatura ambiente.  
25 Después la carga se introduce con agitación en 200 ml de

1 éter, el precipitado se separa por filtración se lava con éter y se seca. Se aíslan 340 mg del compuesto del título.

IR (KBr) :  $1776\text{ cm}^{-1}$  (banda de  $\beta$ -lactama)

RMN ( $d_6$ -DMSO, 60 MHz):  $\delta = 2,21$  ppm (Singulete,  $-\text{CH}_3$ )

5  $\delta = 3,59$  ppm (Singulete- $\text{CH}_2\text{-COOH}$ )

$\delta = 3,76$  ppm (Singulete,  $=\text{N-OCH}_3$ )

$\delta = 4,89$  ppm (Doblete,  $6\text{-CH-}$ )

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

10  $\delta = 6,78$  ppm (Singulete,  $1\text{H}$ , H de tiazol)

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

$\delta = 8,78$  ppm (Doblete,  $1\text{H}$ ,  $-\text{CO-NH-}$ )

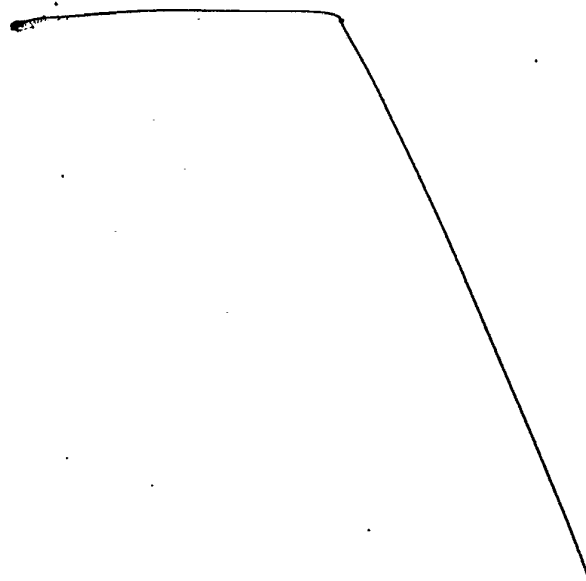
15  $\delta = 8,09$  ppm (Singulete,  $1\text{H}$ , ácido fórmico).

20

25

150378

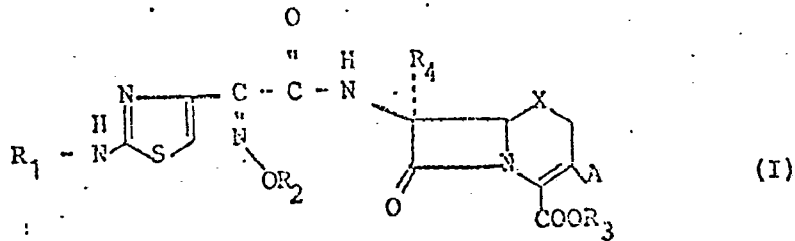
val



REIVINDICACIONES

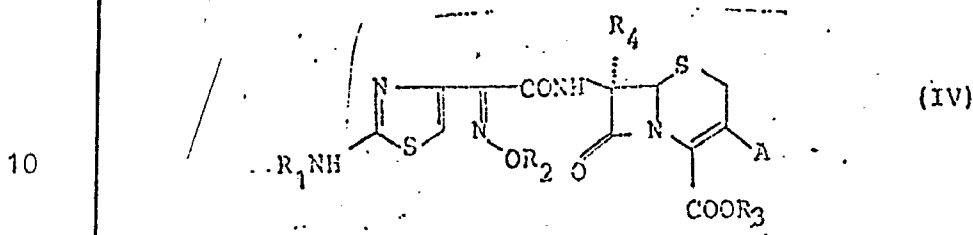
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de cefem de la fórmula general I



en la que  $R_1$  significa hidrógeno, un grupo alcoholo, acilo, arilsulfonilo o alcoholisulfonilo eventualmente sustituido o un grupo protector amino, conocido por la química de los péptidos,  $R_2$  significa hidrógeno, un grupo alcoholo, cicloalcoholo, alquenilo, alquinilo, acilo, arilo, aralcoholo, arilsulfonilo, alcoholisulfonilo o heterocíclico, eventualmente sustituido,  $R_3$  significa hidrógeno, un grupo éster o un catión,  $R_4$  significa hidrógeno, un grupo alcoholoxi inferior o un grupo transformable en éste,  $\lambda$  significa un grupo SO en configuración R o S, o un grupo  $SO_2$ , A significa hi-

1 drógeno, un grupo alcoholoxi o alquieniloxi, eventualmente  
 sustituido, halógeno o un grupo  $-NH_2Y$ , en el que Y represen  
 ta hidrógeno, halógeno, o el radical de un compuesto nucleó  
 5 filo, y en el que el grupo  $R_2O$  está en posición "sin", ca  
 racterizado por el hecho de que se oxidan en el azufre del  
 anillo cefem compuestos de cefem de la fórmula general IV



15 en la que los radicales  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y A tienen los signi  
 ficados indicados arriba; y en los compuestos obtenidos, si  
 se desea,  $\alpha$ ) una sal obtenida se transforma en los ácidos  
 carboxílicos libres y éstos se esterifican eventualmente de  
 forma adicional o una sal obtenida se transforma directamen  
 te en un éster,  $\beta$ ) un éster obtenido se saponifica y se  
 20 transforma eventualmente en una sal,  $\gamma$ ) se separa un radi  
 cal  $R_1$  con el significado de un grupo protector, y  $\delta$ ) si  
 $R_4$  representa un grupo transformable en un grupo alcoxi in  
 ferior, se efectúa esta transformación, pudiendo utilizarse  
 una o varias de las reacciones expuestas en  $\alpha$ ) hasta  $\delta$ ).

25 2<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de deriva  
 dos de cefem.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, y para los fines que se han especificado:

Esta memoria consta de doscientas cuarenta y una hoja escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25.ENE.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu  
Per Poder.

