



ESPAÑA

DIVISIONAL I

PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	NUMERO	470754	21
	22	FECHA DE PRESENTACION	13 junio 1.978	

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		
26740/76	28 junio 1.976	Inglaterra
262/77	5 enero 1.977	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	460.083 de 23.6.1977

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS 2-ALQUIL(INFERIOR)-2- ó 3-CEFEM-4-CARBOXILICOS-7-SUSTITUIDOS.

71 SOLICITANTE (S)
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 3, 4-chome Doshomachi - Higashi-ku, Osaka - JAPON.

72 INVENTOR (ES)
Takashi Kamiya; Takao Takaya; Tsutomu Teraji; Masashi Hashimoto; Osamu Nakaguti y Teruo Oku.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de ácidos
2-alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 7-sustituídos
y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Más especialmente,
se refiere a nuevos compuestos de ácidos 2-alquil(inferior)-
5 2 o 3-cefem-4-carboxílicos 7-sustituídos y sus sales farma-
céuticamente aceptables que presentan actividad antimicrobia-
na y al procedimiento para su preparación, a la composición
farmacéutica que los contiene y al método de uso de los mis-
mos terapéuticamente en el tratamiento de enfermedades infec-
10 ciosas en hombres y animales.

 Por consiguiente, un objeto de esta invención es pro-
porcionar compuestos de ácidos 2-alquil(inferior)-2 o 3-cefem-
4-carboxílicos 7-sustituídos y sales de los mismos farmacéuti-
camente aceptables, que son activos contra diversos microorga-
nismos patógenos.
15

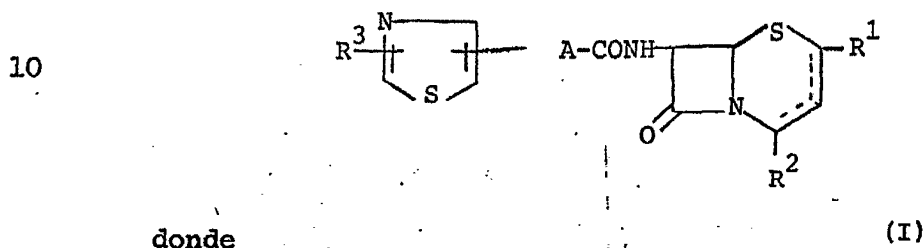
 Otro objeto de esta invención es proporcionar procedi-
mientos para la preparación de compuestos de ácidos 2-alquil-
(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 7-sustituídos y sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otro objeto de esta invención es proporcionar composi-
ciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos,
dichos compuestos de ácidos 2-alquil(inferior)-2 o 3-cefem-4-
carboxílicos 7-sustituídos y sus sales farmacéuticamente
aceptables.

25 Todavía otro objeto de esta invención es proporcionar

1 un método para el tratamiento de las enfermedades infeccio-
sas causadas por bacterias patógenas en el hombre y en los
animales.

5 Los compuestos de ácidos 2-alkil(inferior)-2 o 3-ce-
fem-4-carboxílicos 7-sustituídos de esta invención son nue-
vos y pueden ser representados por la siguiente fórmula ge-
neral (I):



donde

(I)

15 R¹ es alkilo inferior,

R² es carboxi o un grupo carboxi protegido,

R³ es amino o un grupo amino protegido y

A es carbonilo, hidroxialquileo inferior, hidroximi-
no-alkileo inferior o alcoxi(inferior)-imino-alkileo
inferior.

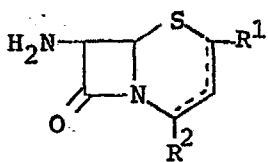
20 De acuerdo con esta invención, los compuestos de ácidos
2-alkil(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 7-sustituídos
(I) pueden ser preparados por diversos procedimientos que están
ilustrados en los siguientes esquemas:

25

1

Procedimiento 1

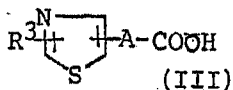
5



(II)

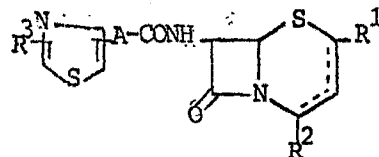
o su derivado reac-
tivo en el grupo
amino o una sal del
mismo

10



(III)

o su derivado reac-
tivo en el grupo
carboxi o una sal
del mismo

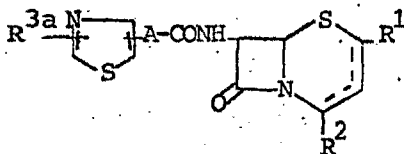


(I)

o una sal del mismo.

Procedimiento 2

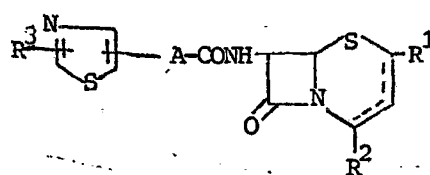
15



(I_b)

o una sal del mismo

eliminación del
grupo protector
del amino



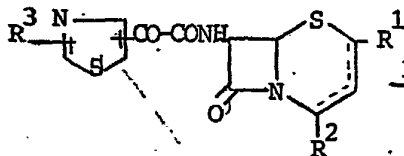
(I_a)

o una sal del mismo.

20

Procedimiento 3

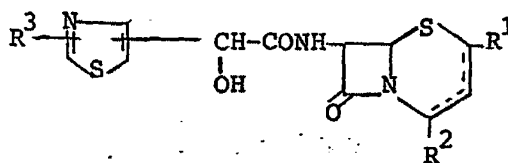
25



(I_d)

o una sal del mismo.

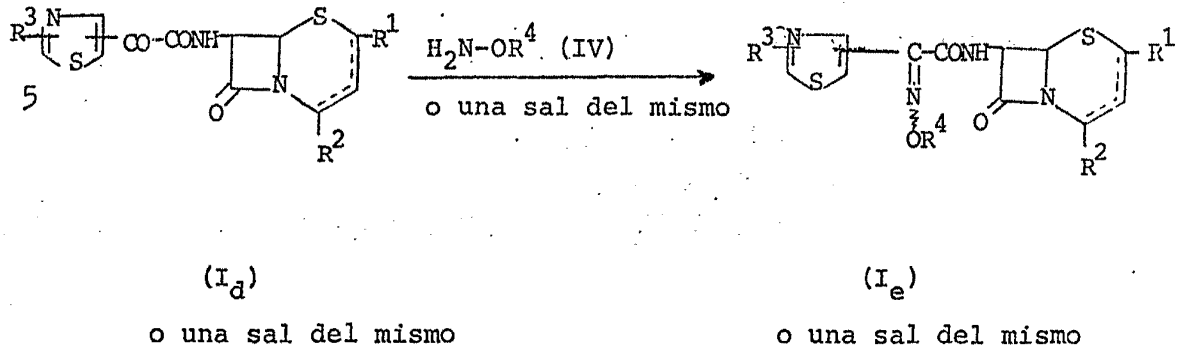
Reducción



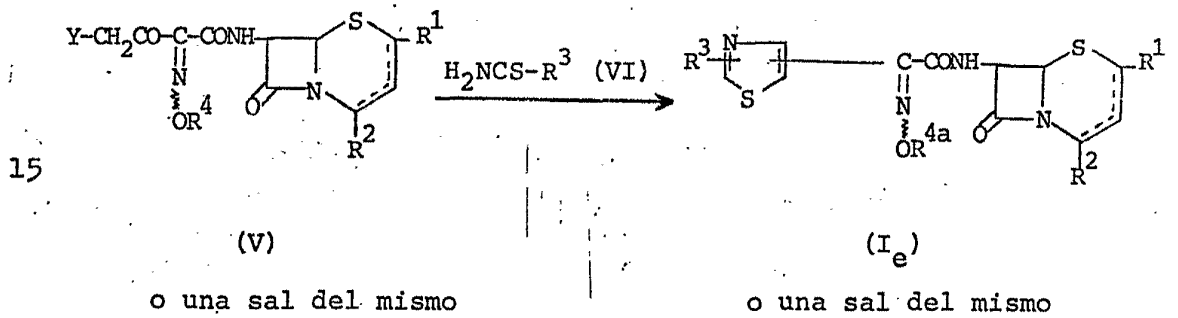
(I_c)

o una sal del mismo.

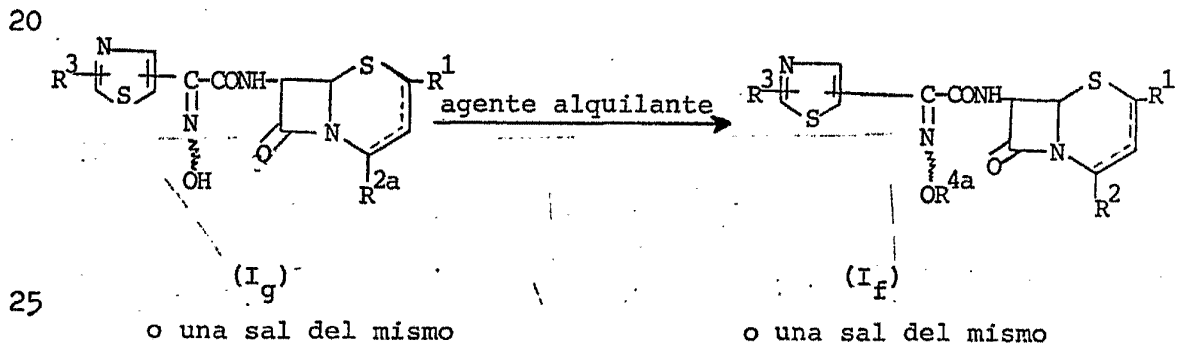
1 Procedimiento 4



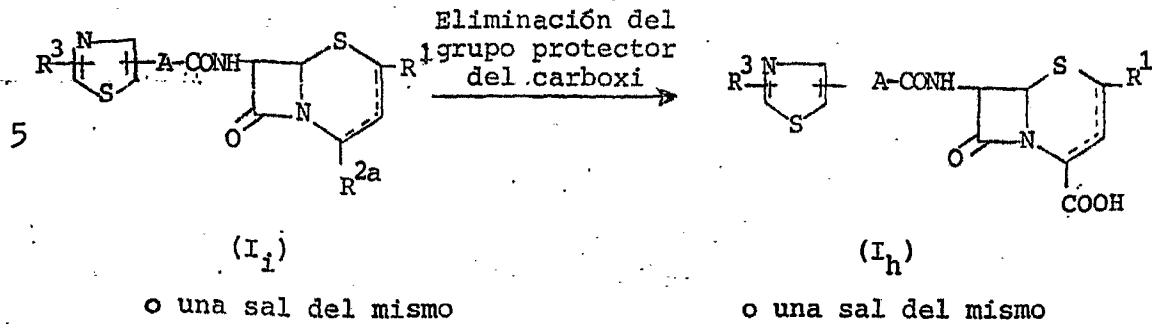
10 Procedimiento 5



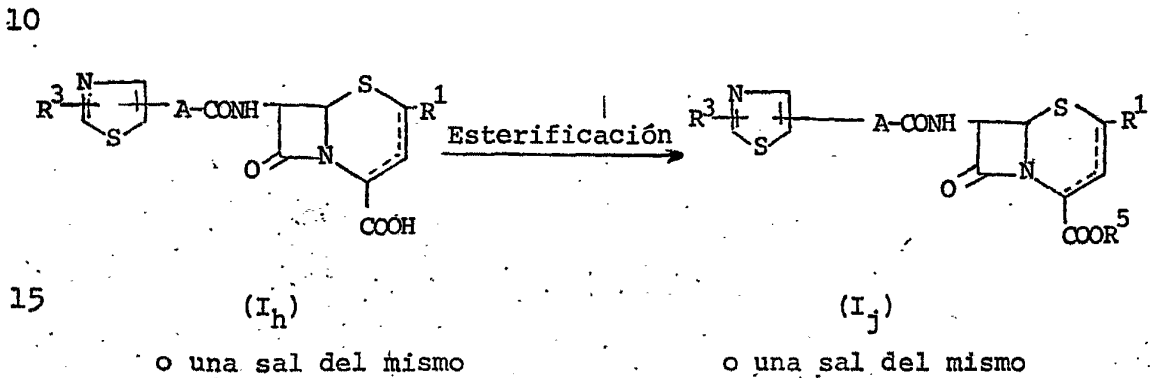
Procedimiento 6



1 Procedimiento 7



10 Procedimiento 8



donde R¹, R², R³ y A son los definidos anteriormente,

R^{2a} es un grupo carboxi protegido,

R^{3a} es un grupo amino protegido,

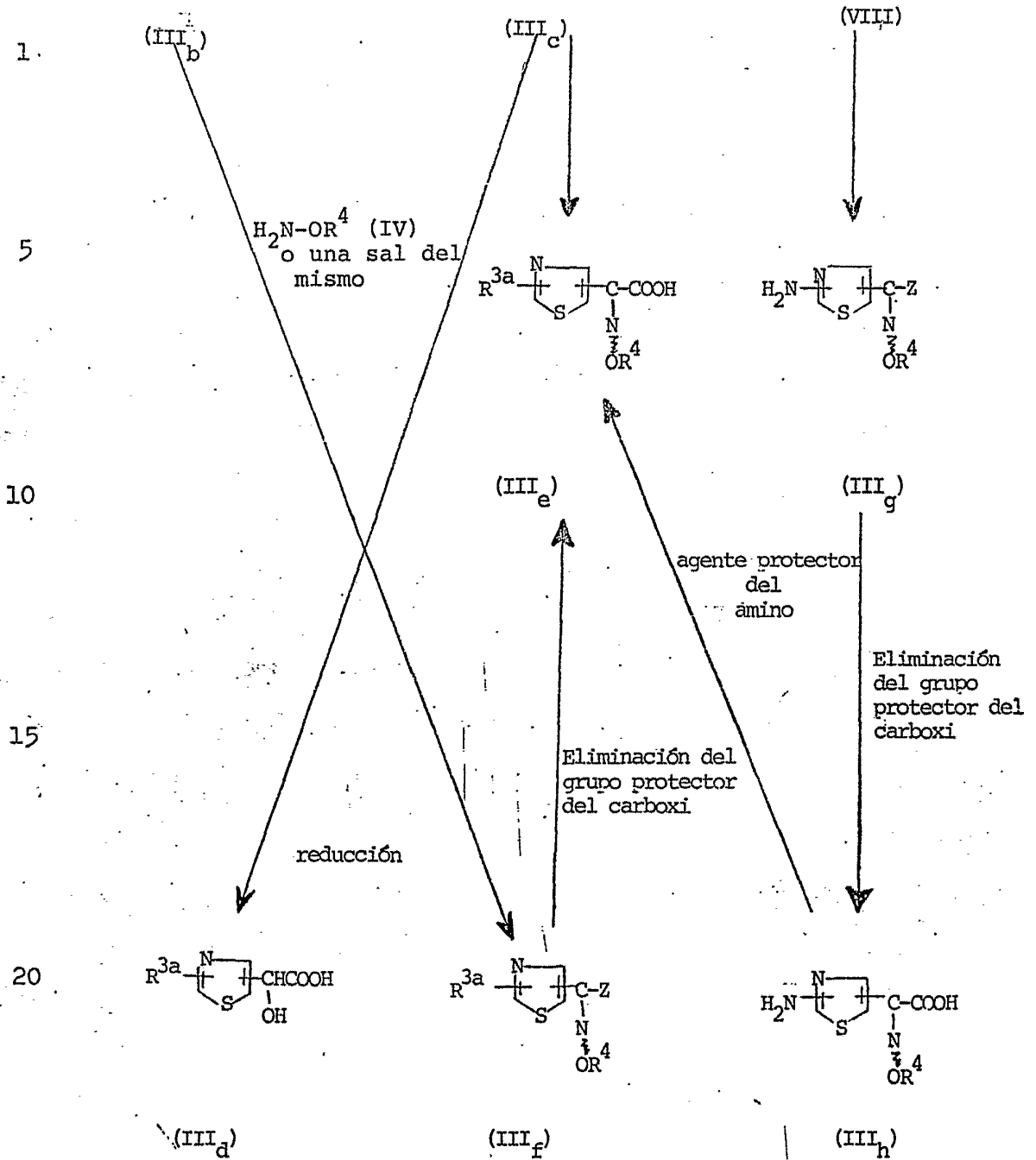
20 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,

R^{4a} es alquilo inferior,

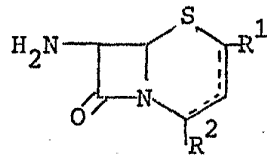
R⁵ es un radical éster de un grupo carboxi esterificado representado por la fórmula -COOR⁵ e

25 Y es un resto de un ácido.

El compuesto de partida (II) en esta invención puede ser



1

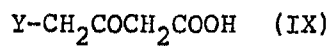


5

(II)

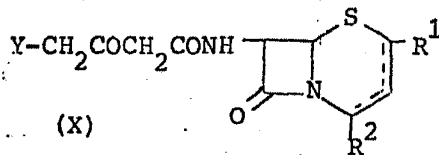
o su derivado reactivo
en el grupo amino o una
sal del mismo

10



o su derivado reactivo
en el grupo carboxi

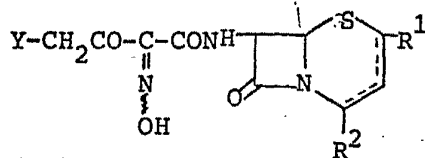
15



(X)

agente nitrosante

20

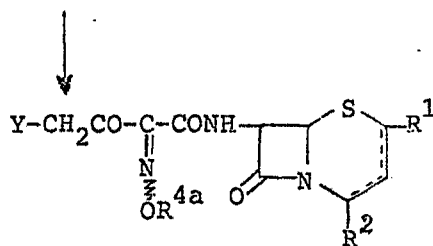


(Va)

agente alquilante

25

1



5

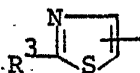
(Vb)

donde R^1 , R^2 , R^{2a} , R^{3a} , R^4 , R^{4a} e Y son los definidos anteriormente y Z es un grupo carboxi protegido.

10

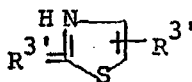
Se sobreentiende que los compuestos (I) y (Ia)-(Ij) y los compuestos de partida (III), (IIIa)-(IIIh) y (VII) incluyen los isómeros tautoméricos. Es decir, en el caso de que las moléculas de los compuestos deseados y de los compuestos de partida contengan el grupo de fórmula:

15



(donde R^3 es el definido anteriormente), dicho grupo también puede ser alternativamente representado por su fórmula tautomérica:

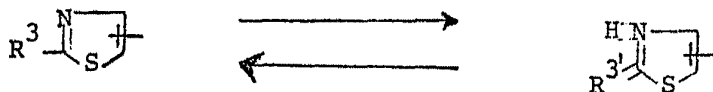
20



25

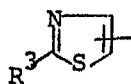
(donde $\text{R}^{3'}$ es imino o un grupo imino protegido). Es decir, ambos grupos citados se encuentran en estado de equilibrio entre sí y este tautomerismo puede ser representado por el

1 equilibrio:



5 donde R^3 y $\text{R}^{3'}$ son los definidos anteriormente. Este tipo de tautomerismo entre el compuesto amino y el correspondiente compuesto imino ha sido citado muchas veces en la bibliografía y es evidente para los expertos en este campo que
10 ambos isómeros tautoméricos son fácilmente convertibles uno en otro y están incluidos dentro de la misma categoría del compuesto propiamente dicho. Por consiguiente, ambas formas tautoméricas de los compuestos (I) y (Ia)-(Ij) y de los compuestos de partida (III), IIIa)-(IIIh) y (VII) están claramente incluidas dentro de los límites de esta invención. En
15 esta memoria y en las reivindicaciones, los compuestos deseados y los de partida que comprenden el grupo de los isómeros tautoméricos están representados, por razones de comodidad, solamente por una de sus fórmulas, es decir, la fórmula:

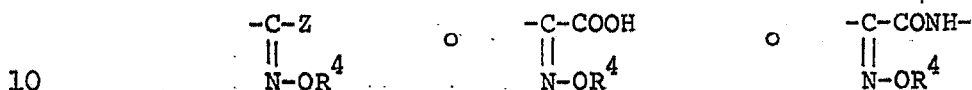
20



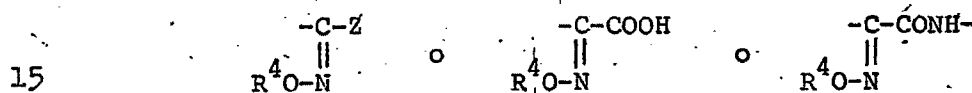
25

Además, en relación con los compuestos (I), (Ia)-(Ib) y (Ie)-(Ij) y los compuestos de partida (III), (IIIe)-(IIIh), (V), (Va)-(Vb) y (VIII), se sobre-entiende que incluyen el isómero sin, el isómero anti y la mezcla de los mismos. Es

1 decir, cuando las moléculas de los compuestos deseados y
de los de partida contienen el grupo hidroximiino o alcoxi-
imino inferior, estos compuestos pueden obtenerse opcional-
mente como isómero sin, como isómero anti o como una mezcla
5 de ambos. Por consiguiente, en esta memoria, el término
"isómero sin" significa un isómero geométrico que presenta
la estructura parcial representada por las siguientes fór-
mulas:



y el término "isómero anti" se refiere al otro isómero geo-
métrico con la estructura parcial representada por las siguien-
tes fórmulas:



donde R^4 y Z son los definidos anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compues-
tos (I) adecuadas son las sales no tóxicas convencionales e
incluyen las sales metálicas como las de metales alcalinos
20 (v.g. sodio, potasio, etc) y metales alcalino-térreos (v.g.
calcio, magnesio, etc), sales amónicas, sales de bases orgá-
nicas (v.g. trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina,
díciclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, etc), sales de
ácidos orgánicos (v.g. acetato, maleato, tartrato, metanosul-
25 fonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc), sales de áci-

1 dos inorgánicos (v.g. hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, etc) o sales con un aminoácido (v.g. arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc) y similares.

5 En la descripción anterior y en la que sigue de esta memoria, se explican con detalle ejemplos e ilustraciones adecuadas de las diversas definiciones que incluye esta invención dentro de su alcance.

El término "inferior" significa de 1 a 6 átomos de carbono, salvo indicación en contrario.

10 Los grupos alquilo inferior adecuados pueden ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares.

15 Los grupos carboxi protegido adecuados pueden ser un grupo carboxi esterificado y similares y son ejemplos adecuados del radical éster en dicho carboxi esterificado los ésteres formados con grupos alquilo inferior (v.g. éster metílico, etílico, propílico, isopropílico, butílico, isobutílico, pentílico, hexílico, 1-ciclopropiletílico, etc) que pueden contener como mínimo un sustituyente adecuado, por ejemplo el
20 éster alcanoil (inferior)-oxialquílico (inferior) (v.g. éster acetoximetílico, propioniloximetílico, butiriloximetílico, valeriloximetílico, pivaloiloximetílico, 2-acetoxietílico, 2-propioniloxietílico, etc), un éster alcano (inferior)-sulfonilalquílico (inferior) (v.g. éster 2-mesiletílico, etc) o un éster
25 mono (di o tri)-haloalquílico (inferior) (v.g. ésteres 2-yodoetil

1 lico, 2,2,2-tricloroetílico, etc); un éster alquenílico inferior (v.g. éster vinílico, alílico, etc); un éster alquí-
nilico inferior (v.g. éster etínílico, propínílico, etc); un
éster aralquílico inferior que puede contener por lo menos
5 un sustituyente adecuado (v.g. éster bencílico, 4-metoxi-
bencílico, 4-nitrobencílico, fenetílico, tritílico, difenil-
metílico, bis(metoxifenil)metílico, 3,4-dimetoxibencílico,
4-hidroxi-3,5-di-t-butílbencílico, etc); un éster arílico
que puede contener por lo menos un sustituyente adecuado
10 (v.g. éster fenílico, 4-clorofenílico, tolílico, t-butílfen-
ílico, xilílico, mesílico, cumenílico, etc) y similares.

Los grupos amino protegidos adecuados pueden ser un
grupo amino sustituido con un grupo protector convencional
tal como acilo, como se menciona más adelante, aralquilo infe-
15 rior que puede contener por lo menos un sustituyente adecua-
do (v.g. bencilo, 4-metoxibencilo, fenetilo, tritilo, 3,4-di-
metoxibencilo, etc) o similares.

Entre los grupos acilo adecuados podemos citar los gru-
pos carbamoilo, un grupo acilo alifático y un grupo acilo
20 conteniendo un anillo aromático o heterocíclico. Y como ejem-
plos adecuados de dichos grupos acilo podemos citar los gru-
pos alcanóilo inferior (v.g. formilo, acetilo, propionilo,
butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succi-
nilo, pivaloilo, etc); alcoxicarbonilo inferior (v.g. metoxi-
25 carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropil-

1 etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc);
alcanosulfónilo inferior (v.g. mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc);
5 arensulfonilo (v.g. bencenosulfonilo, tosilo, etc); aroílo (v.g. benzoílo, toluílo, naftoílo, naftaloílo, indancarbonilo, etc); aralcanóilo inferior (v.g. fenilacetilo, fenilpropionilo, etc); aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxicarbonilo, etc) y similares.

10 El radical alquilo antes descrito puede contener por lo menos un sustituyente adecuado tal como halógeno (v.g. cloro, bromo, yodo o flúor), ciano, alquilo inferior (v.g. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc), alqueno inferior (v.g. vinilo, alilo, etc) o similares, siendo ejemplos adecuados los grupos mono (di o tri)halo-alcanóilo inferior (v.g. trifluoracetilo, etc).

15 Los radicales alqueno inferior adecuados en los términos "hidroxi-alqueno(inferior)", "hidroximino-alqueno(inferior)" y "alcoxi(inferior)-imino-alqueno(inferior)"
20 pueden ser metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno y similares.

25 El radical alcoxi inferior adecuado en el término "alcoxi(inferior)-imino-alqueno(inferior)" puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares.

1 El radical éster adecuado de un grupo carboxi esterificado puede ser el éster ilustrado para el caso del grupo carboxi protegido.

5 El resto adecuado de un ácido puede ser halógeno (v.g. cloro, bromo, yodo o flúor) y similares.

Los diversos procedimientos para la preparación de los compuestos de esta invención se explican con detalle a continuación.

Procedimiento 1

10 El compuesto (I) o sus sales pueden ser preparados por reacción del compuesto (II) o sus derivados reactivos en el grupo amino o una sal del mismo con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo.

15 Entre los derivados reactivos adecuados del grupo amino del compuesto (II) podemos citar el grupo imino del tipo de base de Schiff o su isómero enamínico tautomérico formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto carbonílico tal como ácido acetoacético o similares; un derivado silfílico formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto silfílico como bis(trimetilsilil)acetamida o similares, un derivado formado por reacción del compuesto (II) con tricloruro de fósforo o fosgeno y similares.

20 La sal adecuada de los compuestos (II) y (III) puede ser una sal de adición de ácido tal como una sal de un ácido orgánico (v.g. acetato, maleato, tartrato, bencenosulfonato,

25

1 toluensulfonato, etc) o una sal de un ácido inorgánico (v.g.
hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato, etc); una sal
metálica (v.g. sal sódica, potásica, cálcica, magnésica,
etc); una sal amónica o una sal amínica orgánica (v.g. sal
5 de trietilamina, dicitclohexilamina, etc) y similares.

El derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi del
compuesto (III) puede ser un haluro de ácido, un anhídrido,
una amida activada, un éster activado y similares. Como ejem-
plos adecuados podemos citar los cloruros de ácido, las azi-
10 das, los anhídridos mixtos con un ácido como ácido fosfórico
sustituído (v.g. ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfóri-
co, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido
fosfórico halogenado, etc), ácido dialquilfosforoso, ácido
sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alquil
15 carbónico, ácidos carboxílicos alifáticos (v.g. ácido piváli-
co, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutíri-
co, ácido tricloroacético, etc) o ácidos carboxílicos aromá-
ticos (v.g. ácido benzoico, etc); anhídridos simétricos; ami-
das activadas con imidazol, 4-imidazol sustituido, dimetilpi-
20 razol, triazol o tetrazol; o ésteres activados (v.g. éster
cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometíli-
co, $\{(\text{CH}_3)_2\overset{\oplus}{\text{N}}=\text{CH}-\}$, éster vinílico, éster propargílico, éster
p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofe-
nílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster
25 fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico,

1 tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster pira-
nólico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-qui-
nolílico, etc) o ésteres con un compuesto N-hidroxilado (v.g.
N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxí-2-(1H)-piridona, N-hi-
5 droxisuccinimida, N-hidroxíftalimida, 1-hidroxí-6-cloro-1H-
benzotriazol, etc) y similares. Estos derivados reactivos pue-
den ser opcionalmente seleccionados de acuerdo con el tipo
de compuesto (III) a utilizar.

Habitualmente la reacción se lleva a cabo en un disol-
10 vente convencional como, agua, acetona, dioxano, acetonitri-
lo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, te-
trahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piri-
dina o cualquier otro disolvente orgánico que no influya adver-
samente sobre la reacción. Estos disolventes convencionales
15 también pueden utilizarse en mezclas con agua.

Quando se utiliza el compuesto (III) en forma de ácido
libre o de su sal en la reacción, esta última se lleva a cabo
preferiblemente en presencia de un agente condensante conven-
20 cional como N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-mor-
folinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohe-
xil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-di-isopropil-
carbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida,
N,N-carbonil-bis(2-metilimidazol), pentametilén-ceten-N-ciclo-
25 hexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, metoxiacetileno,
1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialquilo, polifosfato de

1 etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo,
triclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxali-
lo, trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxibenzoisoxazolio,
5 sal intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfófenil)iso-
xazolio, cloruro de (clorometilén)dimetilamonio, 1-(p-cloro-
bencenosulfoniloxi)-6-cloro-1H-benzotriazol y similares.

La reacción también puede llevarse a cabo en presencia
de una base orgánica o inorgánica tal como un bicarbonato de
un metal alcalino, trialquil(inferior)amina, piridina, N-al-
10 quil(inferior)morfolina, N,N-dialquil(inferior)bencilamina o
similares. La temperatura de reacción no es crítica y habitual-
mente se lleva a cabo enfriando o a la temperatura ambiente.

Hay que observar que, para preparar un isómero sin del
compuesto (I) selectivamente y con elevado rendimiento, es
15 aconsejable seleccionar las condiciones adecuadas. Por ejem-
plo, puede obtenerse selectivamente y con gran rendimiento
el isómero sin del compuesto (I) efectuando esta reacción
del compuesto (II) con el correspondiente isómero sin del
compuesto de partida (III), en presencia de un reactivo de
20 Vilsmeier tal como el preparado a partir de dimetilformami-
da y oxiclорuro de fósforo o similares. Especialmente puede
obtenerse con buenos resultados un isómero sin de los compues-
tos (I) donde R^3 es amino efectuando la reacción en presencia
de más de dos equivalentes molares de oxiclорuro de fósforo
25 por cada mol del correspondiente isómero sin del compuesto de

1 partida (III), donde R³ es amino, y dimetilformamida y pueden
conseguirse resultados todavía mejores efectuando una etapa
de activación del isómero sin del compuesto de partida (III),
donde R³ es amino, en presencia de un compuesto silílico co-
5 mo bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsililacetamida o si-
milares.

Procedimiento 2

El compuesto (Ia) o sus sales pueden ser preparados so-
metiendo el compuesto (Ib) o sus sales a una reacción de eli-
10 minación del grupo protector del amino.

Las sales adecuadas del compuesto (Ib) pueden ser las
sales metálicas, sales amónicas y sales amónicas orgánicas
ilustradas al tratar del compuesto (II).

15 La reacción de eliminación se lleva a cabo siguiendo
un método convencional como hidrólisis, reducción o similares.
La hidrólisis también puede incluir un método que utiliza un
ácido, una base, hidrazina y similares. Estos métodos pueden
seleccionarse de acuerdo con el tipo de grupos protectores
que hay que eliminar.

20 Entre estos métodos, la hidrólisis ácida es uno de los
más comunes y preferidos para eliminar los grupos protecto-
res, tales como alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido,
cicloalcóxicarbonilo, aralcóxicarbonilo sustituido o no sus-
tituido, aralquilo (v.g. tritilo), feniltio sustituido, aral-
25 quilideno sustituido, alquilideno sustituido, cicloalquilde-

1 no sustituido o similares. Entre los ácidos adecuados se
encuentran ácidos orgánicos o inorgánicos como ácido fórmico,
ácido trifluoracético, ácido bencenosulfónico, ácido
p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y similares y el ácido
5 más adecuado es un ácido que pueda ser fácilmente separado
de la mezcla de reacción por métodos convencionales, como
destilación a presión reducida, por ejemplo ácido fórmico,
ácido trifluoracético, etc. Los ácidos pueden seleccionarse
de acuerdo con el tipo de grupo protegido que hay que eliminar.
10 Cuando la reacción de eliminación se efectúa con un
ácido, puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un
disolvente. Son disolventes adecuados el agua, un disolvente
orgánico convencional o mezclas de los mismos. La hidrólisis
utilizando hidrazina se aplica normalmente a la eliminación
15 de un grupo protector del amino del tipo de ftaloílo.

La eliminación reductiva se aplica generalmente para
eliminar el grupo protector, por ejemplo haloalcoxycarboni-
lo (v.g. tricloroetoxycarbonilo, etc), aralcoxycarbonilo sus-
tituido o no sustituido (v.g. benciloxycarbonilo, etc), 2-pi-
20 ridilmetoxycarbonilo, etc. La reducción adecuada puede ser,
por ejemplo, una reducción con un borohidruro de metal alcali-
no (v.g. borohidruro sódico, etc), una reducción con una
combinación de un metal (v.g. estaño, cinc, hierro, etc) o
dicho metal junto con una sal metálica (v.g. cloruro cromoso,
25 acetato cromoso, etc) y un ácido orgánico o inorgánico, (v.g.

1 ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, etc) y reducción catalítica. Los catalizadores adecuados son los convencionales, por ejemplo níquel Raney, óxido de platino, paladio en carbón y similares.

5 Entre los grupos protectores, el grupo acilo puede ser eliminado generalmente por hidrólisis. Especialmente el grupo trifluoracetilo puede ser fácilmente eliminado tratando con agua incluso en condiciones casi neutras y los grupos alcóxicarbonilo y 8-quinoliloxicarbonilo halogenados son eli
10 minados habitualmente por tratamiento con un metal pesado como cobre, cinc o similares.

Entre los grupos protectores, el grupo acilo también puede ser eliminado por tratamiento con un agente iminohalo-
15 genante (v.g. oxiclорuro de fósforo, etc) y un agente iminoete rificante tal como un alcohol inferior (v.g. metanol, etanol, etc), si es necesario seguido de hidrólisis.

La temperatura de reacción no es crítica y puede ser seleccionada adecuadamente de acuerdo con el tipo de grupo protector del amino y con el método de eliminación y la reac
20 ción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones suaves, por ejemplo enfriando o a temperatura ligeramente elevada.

Esta invención incluye dentro de sus límites los casos en que el grupo carboxi protegido se transforma en el grupo carboxi libre durante la reacción o la etapa de post-trata-
25 miento de este procedimiento.

1 Procedimiento 3

El compuesto (Ic) o sus sales pueden ser preparados por reducción del compuesto (Id) o sus sales.

5 Las sales adecuadas del compuesto (Id) pueden ser las ilustradas para el compuesto (II).

Esta reducción se lleva a cabo por métodos convencionales como el que utiliza un borohidruro de metal alcalino (v.g. borohidruro sódico, borohidruro potásico, etc) o similares.

10 Esta reducción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente que no influye adversamente en la reacción, por ejemplo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano y similares. Esta reducción también puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como un metal alcalino (v.g. sodio, potasio, etc), un metal alcalino-térreo (v.g. magnesio, calcio, etc), los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de los mismos, trialquil(inferior)aminas (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diaza-biciclo{4.3.0}non-5-eno, 1,4-diaza-biciclo{2.2.2}octano, 1,8-diaza-biciclo{5.4.0}undeceno-7 o similares.

20

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se efectúa preferiblemente en condiciones suaves, por ejemplo enfriando o calentando ligeramente.

25

1 Procedimiento 4

El compuesto (Ie) o sus sales pueden ser preparados por reacción del compuesto (Id) o sus sales con el compuesto (IV) o sus sales.

5 Las sales adecuadas del compuesto (Id) pueden ser las ilustradas para el compuesto (II) y las sales adecuadas del compuesto (IV) pueden ser sales de ácidos inorgánicos (v.g. hidrocioruro, hidrobromuro, sulfato, etc), sales de ácidos orgánicos (v.g. acetato, maleato, p-toluensulfonato, etc) y similares.

10 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como agua, un alcohol (v.g. metanol, etanol, etc) o cualquier otro disolvente que no influya adversamente en la reacción.

15 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como un metal alcalino (v.g. sodio, potasio, etc), un metal alcalino-térreo (v.g. magnesio, calcio, etc), los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de los mismos o similares y bases orgánicas como alcóxidos o metales alcalinos (v.g. metóxido sódico, etóxido sódico, etc), trialquilaminas (v.g. trimetilamina, trietilamina, etc), N,N-dialquilanilinas (v.g. N,N-dimetilanilina, etc), piridina o similares.

20
25 La temperatura de reacción no es crítica y habitualmente la reacción se lleva a cabo enfriando o calentando.

1 Procedimiento 5

El compuesto (Ie) o sus sales pueden ser preparados por reacción del compuesto (V) o sus sales con el compuesto (VI).

5 Las sales adecuadas del compuesto (V) pueden ser las ilustradas para el compuesto (II).

Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como agua, un alcohol (v.g. metanol, etanol, etc), benceno, dimetilformamida, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya adversamente en la reacción.

10 La temperatura de reacción no es crítica y habitualmente la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o calentando.

Procedimiento 6

15 El compuesto (If) o sus sales pueden ser preparados por reacción del compuesto (Ig) o sus sales con un agente alquilante.

Las sales adecuadas del compuesto (Ig) pueden ser las ilustradas para el compuesto (II).

20 El agente alquilante adecuado utilizado en esta reacción puede ser un sulfato de dialquilo inferior (v.g. sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc), diazoalcanos inferiores (v.g. diazometano, diazetano, etc), haluros de alquilo inferior (v.g. yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, etc), sulfonatos de alquilo inferior (v.g. p-toluensulfonato de metilo, etc) y similares.

25

1 La reacción que utiliza diazoalcanos inferiores se
lleva a cabo habitualmente en un disolvente como éter dietí-
lico, dioxano o cualquier otro disolvente que no influya ad-
versamente en la reacción, enfriando o a la temperatura
5 ambiente.

La reacción utilizando otro agente alquilante se lleva
a cabo habitualmente en un disolvente como agua, acetona,
etanol, éter dietílico, dimetilformamida o cualquier otro
disolvente que no influya adversamente en la reacción, enfrian-
do o calentando y la reacción se efectúa preferiblemente en
10 presencia de una base tal como una base inorgánica u orgánica
como las mencionadas anteriormente.

Procedimiento 7.

El compuesto (Ih) o sus sales pueden ser preparados
15 sometiendo el compuesto (Ii) o sus sales a una reacción de
eliminación del grupo protector del carboxi.

Las sales adecuadas del compuesto (Ii) pueden ser las
sales de adición de ácido ilustradas para el compuesto (II).

En esta reacción de eliminación, son aplicables todos
20 los métodos convencionales utilizados en las reacciones de
eliminación de los grupos protectores del carboxi, por ejem-
plo hidrólisis, reducción, etc. Cuando el grupo protector
del carboxi es un éster, puede ser eliminado por hidrólisis.
Preferiblemente la hidrólisis se realiza en presencia de una
25 base o de un ácido. Las bases adecuadas pueden ser bases orgá-

1 nicas o inorgánicas como las mencionadas en el Procedimien-
to 2.

5 Los ácidos adecuados pueden ser ácidos orgánicos (v.g. ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc) y ácidos inorgánicos (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc). La reducción puede ser aplicable a la eliminación del grupo protector tal como éster 2-yodoetilico, éster 2,2,2-tricloroetilico o similares. La reducción aplicable a la reacción de eliminación de esta invención puede ser, por ejemplo, una reducción utilizando una combinación de un metal (v.g. cinc, amalgama de cinc, etc) o una sal de cromo (v.g. cloruro cromoso, acetato cromoso, etc) y un ácido orgánico o inorgánico (v.g. ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, etc) y una reducción en presencia de un catalizador metálico. Los catalizadores metálicos para la reducción catalítica son, por ejemplo, un catalizador de platino (v.g. alambre de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, etc), un catalizador de paladio (v.g. paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio sobre sulfato bórico, paladio sobre carbonato bórico, paladio en carbón, paladio en gel de sílice, paladio coloidal, etc), un catalizador de níquel (v.g. níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney, níquel Urushibara, etc) y similares.

25 La temperatura de reacción no es crítica y puede ser

1 seleccionada adecuadamente de acuerdo con el tipo del grupo protector del carboxi y con el método de eliminación.

Procedimiento 8

5 El compuesto (Ij) o sus sales pueden ser preparados sometiendo el compuesto (Ih) o sus sales a una reacción de esterificación.

Las sales adecuadas del compuesto (Ih) también pueden ser las ilustradas para el compuesto (II).

10 El agente esterificante a utilizar en esta reacción puede ser un compuesto de fórmula:



donde R^5 es el definido anteriormente y X es hidroxil o derivados reactivos del mismo.

15 Un ejemplo adecuado del derivado reactivo del grupo hidroxil puede ser un resto de un ácido como los mencionados anteriormente.

20 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como dimetilformamida, piridina, triamida hexametilfosfórica, dioxano u otros disolventes que no afecten adversamente a la reacción.

25 En el caso de que el compuesto (Ih) se utilice en forma de ácido libre, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como una base inorgánica o una base orgánica como se ha mencionado en el Procedimiento 2. La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se

1 efectúa preferiblemente enfriando, a la temperatura ambiente o calentando.

5 En las reacciones antes mencionadas y/o en las etapas de tratamiento posterior de los procedimientos de esta invención, los isómeros tautoméricos mencionados pueden ocasionalmente transformarse en los otros isómeros tautoméricos y estos casos también están incluidos dentro de esta invención.

10 En las reacciones anteriormente mencionadas y/o en las etapas de tratamiento posterior de los procedimientos de esta invención, el isómero sin o anti antes mencionado puede transformarse ocasionalmente en el otro isómero, parcial o totalmente y estos casos también están incluidos dentro de esta invención.

15 En el caso de que el compuesto (I) se obtenga en forma de ácido libre en la posición 4 y/o en el caso de que el compuesto (I) contenga un grupo amino libre, puede ser transformado en sus sales farmacéuticamente aceptables, como se ha mencionado antes, por un método convencional.

20 Los procedimientos para la preparación de los compuestos de partida se explican con detalle a continuación.

25 El compuesto de partida (IIIa) puede ser preparado por reacción del compuesto (VII) o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo con un agente protector del amino y el compuesto de partida (IIIe) puede ser prepa-

1 rado por reacción del compuesto (IIIh) o sus derivados reactivos en el grupo amino o una sal del mismo con un agente protector del amino, respectivamente.

5 Los derivados reactivos adecuados en el grupo amino de los compuestos (VII) y (IIIh) y las sales adecuadas de los compuestos (VII) y (IIIh) pueden ser las mismas ilustradas en las explicaciones del derivado reactivo del grupo amino del compuesto (II) y sales del compuesto (II), respectivamente.

10 Los agentes protectores del amino adecuados pueden ser agentes acilantes y similares.

15 Los agentes acilantes adecuados pueden ser isocianatos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos y los correspondientes isotiocianatos y ácidos carboxílicos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos y los correspondientes ácidos sulfónicos, ésteres carbónicos y ácidos carbámicos y los correspondientes tioácidos así como los derivados reactivos de los ácidos citados.

20 Los derivados reactivos adecuados de los ácidos anteriores pueden ser los mismos ilustrados en la explicación de "derivados reactivos en el grupo carboxi del compuesto (III)". Los ejemplos de grupos protectores a introducir en el grupo amino en los compuestos (VII) y (IIIh) con el agente protector del amino anterior pueden ser los mismos
25 ilustrados en la explicación del grupo protector en el

1 término "un grupo amino protegido".

Esta reacción se lleva a cabo de forma similar a la ilustrada en la reacción del compuesto (II) o sus derivados reactivos en el grupo amino o una sal del mismo
5 con el compuesto (III) o sus derivados reactivos en el grupo carboxi.

El compuesto de partida (IIIb) puede prepararse por oxidación del compuesto (IIIa).

Esta reacción de oxidación se lleva a cabo por
10 un método convencional que se aplica a la transformación del llamado grupo metileno activado en un grupo carbonilo. Es decir, esta oxidación se realiza por un método como, por ejemplo, utilización de un agente oxidante convencional como dióxido de selenio, un compuesto de manganeso tri-
15 valente (v.g. acetato manganeso y permanganato potásico, etc) o similares. Esta oxidación se lleva a cabo habitualmente en un disolvente que no influya adversamente en la reacción, por ejemplo agua, dioxano, tetrahidrofurano y similares.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente calentando suave o fuertemente.

El compuesto de partida (IIIc) puede ser preparado sometiendo el compuesto (IIIb) a una reacción de eliminación
25 ción del grupo protector del carboxi, el compuesto de par-

1 tida (IIIe) puede ser preparado sometiendo el compuesto
 (IIIIf) a una reacción de eliminación del grupo protector
 del carboxi y el compuesto de partida (IIIh) puede ser
 5 preparado sometiendo el compuesto (IIIg) a una reacción de
 eliminación del grupo protector del carboxi, respectivamente.

La reacción de eliminación se lleva a cabo de forma
 similar a la ilustrada para la reacción de eliminación del
 Procedimiento 7.

10 El compuesto de partida (IIIId) puede ser preparado
 por reducción del compuesto (IIIc).

Esta reducción se lleva a cabo de forma similar a
 la ilustrada para la reducción del Procedimiento 3.

15 El compuesto de partida (IIIe) puede ser preparado
 por reacción del compuesto (IIIc) con el compuesto (IV) o
 una sal del mismo y el compuesto de partida (IIIIf) puede
 ser preparado por reacción del compuesto (IIIb) con el com
 puesto (IV) o una sal del mismo, respectivamente.

20 Esta reacción se lleva a cabo de forma similar a
 la ilustrada en la reacción del Procedimiento 4.

El compuesto de partida (IIIg) puede ser preparado
 por reacción del compuesto (VIII) con tiourea.

Esta reacción se lleva a cabo de forma similar a la
 ilustrada en la reacción del Procedimiento 5.

25 El compuesto (X) puede ser preparado por reacción
 del compuesto (II) o su derivado reactivo en el grupo amino

1 o una sal del mismo con el compuesto (IX) o su derivado reactivo en el grupo carboxi.

5 Los derivados reactivos adecuados en el grupo carboxi del compuesto (IX) pueden ser los mismos ilustrados en la explicación del término "derivados reactivos en el grupo carboxi del compuesto (III)".

Esta reacción se lleva a cabo de forma similar a la ilustrada en la reacción del Procedimiento 1.

10 El compuesto de partida (Va) puede ser preparado por reacción del compuesto (X) con un agente nitrosante.

Los agentes nitrosantes adecuados pueden ser el ácido nitroso, los nitritos de metales alcalinos (v.g. nitrito sódico, etc), los nitritos de alquilo inferior (v.g. nitrito de amilo, etc) y similares.

15 Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un disolvente como agua, ácido acético, benceno, metanol, etanol o cualquier otro disolvente que no influya adversamente en la reacción.

20 La temperatura de reacción no es crítica y habitualmente esta reacción se lleva a cabo enfriando o a la temperatura ambiente.

El compuesto de partida (Vb) puede ser preparado por reacción del compuesto (Va) con un agente alquilante.

25 Esta reacción se lleva a cabo de forma similar a la ilustrada en la reacción del Procedimiento 6.

1 Los compuestos (I) de esta invención y sus sales
farmacéuticamente aceptables presentan gran actividad anti-
bacteriana e inhiben el crecimiento de diversos microorga-
nismos que incluyen las bacterias Gram-positivas y Gram-
5 negativas. Especialmente los isómeros sin de los compues-
tos (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables pre-
sentan en general una actividad antibacteriana mucho más
alta que la de los correspondientes isómeros anti de di-
chos compuestos y de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10 Para fines terapéuticos, los compuestos de esta invención
pueden ser utilizados en forma de preparados farmacéuticos
que contienen dichos compuestos como ingrediente activo,
en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables tales
como excipientes sólidos o líquidos orgánicos o inorgáni-
15 cos, adecuados para administración oral, parenteral o ex-
terna. Los preparados farmacéuticos pueden ser cápsulas,
tabletas, grageas, ungüentos o supositorios, soluciones,
suspensiones, emulsiones y similares. Si se desea, en los
preparados anteriores pueden incluirse sustancias auxilia-
20 res, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgen-
tes, tampones y otros aditivos comúnmente utilizados.

 Aunque la dosis de los compuestos puede variar con
la edad y estado del paciente, una dosis individual media
de alrededor de 10, 50, 100, 250, 500 y 1000 mg de los com-
25 puestos de esta invención ha resultado eficaz para el tra-

1 tamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias patógenas.

5 Para ilustrar la utilidad de los compuestos de esta invención, damos las concentraciones mínimas de inhibición que ponen de manifiesto las actividades antimicrobianas de algunos compuestos representativos de esta invención frente a algunas cepas experimentales de bacterias patógenas.

Método de ensayo

10 La actividad antibacteriana in vitro fué determinada por el método de dilución al doble en placa de agar que se describe más adelante.

15 Se toman 4 ml de un cultivo de una noche de cada cepa experimental en caldo de soja-tripticosa (10^8 células viables por mililitro) y se deposita sobre agar infusión de corazón (agar IC) que contiene concentraciones graduales del compuesto de ensayo representativo y la concentración mínima de inhibición (CMI) se expresa en $\mu\text{g/ml}$ después de incubar a 37°C durante 20 horas.

20 Compuestos ensayados

- 25
- (1) Acido 2-metil-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)glioxilamido]-3-cefem-4-carboxílico (compuesto de ensayo (1))
 - (2) Acido 2-metil-7-[2-hidroxi-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (compuesto de ensayo (2))
 - (3) Acido 2-metil-7-[2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-

- 1 acetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (com-
puesto de ensayo (3))
(4) 2-Metil-7-{2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)aceta-
mido}-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloimetilo (isó-
5 mero sin) (compuesto de ensayo (4)).

RÉSULTADO DE LOS ENSAYOS

<u>Organismo</u>	<u>Compuesto de ensayo (1)</u>	<u>Compuesto de ensayo (2)</u>	<u>Compuesto de ensayo (3)</u>	<u>Compuesto de ensayo (4)</u>
<u>E. coli</u> n°324	0,78	0,78	0,05	0,2
n°341	0,2	0,39	0,2	0,78
<u>Kl. aerogenes</u> n°417	0,39	0,39	0,2	0,2
n°418	0,39	0,78	0,1	0,78
n°427	0,1	0,39	0,05	0,2
n°428	0,78	1,56	0,2	1,56
<u>Pr. mirabilis</u> n°501	0,78	1,56	0,05	0,2
n°520	0,39	1,56	0,05	0,1
n°525	6,25	1,56	0,05	0,2

15 Esta invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos.

20 Preparación de los compuestos de partida

(a) Se agita durante 30 minutos, a la temperatura ambiente, una mezcla de 0,38 g de hidrocioruro de 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 1,1 g de trimetilsililacetamida y 10 ml de cloruro de metileno y
25 la solución así obtenida se enfría a -15°C. A esta solución

1 se añaden gota a gota 1,0 milimoles de bromuro de 3-oxo-4-
bromobutirilo en 13 ml de tetracloruro de carbono enfriando
a -15°C y la mezcla se agita durante hora y media a la mis-
5 ma temperatura y durante 30 minutos con refrigeración exter-
na. La mezcla se vierte en agua fría y después la capa orgá-
nica se separa de la misma. La capa orgánica se lava tres
veces con 8 ml cada vez de ácido clorhídrico 2N y dos ve-
ces con 10 ml de agua, sucesivamente, se seca sobre sulfa-
to magnésico y después se filtra. El filtrado se concentra
10 a presión reducida. El residuo se pulveriza en éter diisopro-
pílico, se recoge por filtración y después se seca para dar
un polvo pardo pálido de 2-metil-7-(3-oxo-4-bromobutiramido)-
3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0,31 g), p.f.
78-83°C (desc.).

15 Espectro IR(Nujol): 3320, 1785, 1735, 1675, 1284,
1210 cm^{-1} .

Espectro RMN(CDCl_3 , δ): 1,54 (3H, d, J = 7 Hz)

3,65 (1H, m)

20 3,76 (4/5H, s)

4,11 (6/5H, s)

4,90 (2H, s)

5,00 (1H, d, J = 6 Hz)

5,95 (1H, m)

25 6,72 (1H, d, J = 6,8 Hz)

1 7,05 (2/5H, d, J = 9 Hz)
 7,73 (3/5H, d, J = 9 Hz).

Igualmente, se obtiene el compuesto siguiente:

5 polvo de p-nitrobencil 2-metil-7-(3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato.

I.R. Espectro (Nujol)

3270,1780,1725,1655,1625,1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ)

ppm 1,79 (3H, d, J = 6,5 Hz)
10 3,67 (2H, s)
 3,7-4,2 (1H, m)
 4,43 (2H, s)
 5,13 (1H, d, J=4,5)
 5,43 (2H, s)
15 5,87 (1H, dd, J=4,5 y 8 Hz)
 6,76 (1H, d, J=6,5 Hz)
 7,73 (2H, d, J= 9Hz)
 8,26 (2H, d, J=9 Hz)
20 9,13 (1H, d, J=8Hz)

25 (b) A una solución de 2,54 g de 2-metil-7-(3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro etilo en 25 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota una solución de 0,33 g de hidrato de nitrito sódico en 1 ml de agua a lo largo de 3 minutos, agitando a 10-15°C y después la mezcla se agita durante una hora a la

1 misma temperatura. Después la mezcla de reacción se vierte en 70 ml de agua fría, se recoge el precipitado por filtración y se seca para dar un polvo pardo de 2-metil-7-(2-hidroxiimino-3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (2,0 g), p.f. 76-80°C (desc).

5 Espectro IR(Nujol): 1670-1710, 1540, 1280, 1215 715 cm^{-1} .

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

10 1,44 (3H, d, J = 7 Hz)
3,2-3,8 (2H, ancho)
3,91 (1H, m)
4,57 (1H, s)
5,02 (2H, s)
15 5,16 (1H, d, J = 5 Hz)
5,91 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz)
6,74 (1H, d, J = 6,5 Hz)
9,32 (1H, d, J = 9 Hz).

20 Igualmente se obtiene el siguiente compuesto p-nitrobencil 2-metil-7-(2-hidroxiimino-3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3260, 1775, 1725, 1700, 1660, 1630, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

25 ppm 1,45 (3H, d, J = 7 Hz)
3,6 - 4,2 (1H, m)

1 4,6 (2H, s)
5,17 (1H, d, J = 5Hz)
5,43 (2H, s)
5,98 (1H, dd, J = 5 y 9Hz)
5 6,77 (1H, d, J = 7Hz)
7,73 (2H, d, J = 9Hz)
8,27 (2H, d, J = 9Hz)
9,37 (1H, d, J = 9Hz)
13,32 (1H, s)

10 PREPARACION 2

A una solución de 1,2 g de 2-metil-7-(2-hidroxii-
mino-3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,
2-tricloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (1,2 g)
en 20 ml de etanol se añade gota a gota una solución de 0,1
15 moles de diazometano en éter dietílico, agitando y enfrian-
do con hielo hasta completar la reacción. Después la mezcla
de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se
pulveriza en éter diisopropílico, se recoge por filtración
y después se seca para dar un polvo pardo de 2-metil-7-(2-
20 metoxiimino-3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti)
(1,1 g) p.f. 80-83°C (desc.).

Espectro IR(Nujol): 3300, 1785, 1737, 1650-1710,
1535, 1280, 1210, 1160, 1045, 715 cm⁻¹.

25 Espectro RMN(d₆-dimetilsulfóxido, δ):

1 1,46 (3H, d, J = 7 Hz)
4,0 (1H, m)
4,04 (3H, s)
4,62 (1H, s)
5 5,05 (2H, s)
5,29 (1H, d, J = 5 Hz)
5,95 (1H, m)
6,74 (1H, m)
9,48 (1H, d, J = 9 Hz).

10

PREPARACION 3

(a) A 384 ml de anhídrido acético se añaden gota a gota 169, 2 ml de ácido fórmico, a lo largo de 15 a 20 minutos, enfriando por debajo de 35°C y después la mezcla se agita durante 1 hora a 55-60°C. A la mezcla se añaden 15 506 g de 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo, que puede ser también denominado 2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il) acetato de etilo, a lo largo de 15 a 20 minutos, agitando y enfriando y después la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, 20 se separan los disolventes por destilación. Al residuo se añaden 2500 ml de éter diisopropílico y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente. El precipitado se recoge por filtración, se lava con éter diisopropílico y después se seca para dar 25 451,6 g de 2-(2-formilaminotiazol-4-il)acetato de etilo, que también puede ser deno

1 minado 2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il) acetato
de etilo, p.f. 125-126°C. El filtrado se concentra y el
residuo se lava con 500 ml de éter diisopropílico y des
pués se seca para dar otros 78,5 g del mismo compuesto.

5 Espectro IR(Nujol): 1737, 1700 cm^{-1} .

Espectro RMN (CDCl_3 , δ):

1,25 (3H, t, J = 8 Hz)

3,7 (2H, s)

4,18 (2H, q, J = 8 Hz)

6,9 (1H, s)

8,7 (1H, s).

10 (b) Una mezcla de 120 g de tetrahidrato de ace
tato manganoso, 1000 ml de ácido acético y 100 ml de an
hídrido acético se agita durante 20 minutos en un baño -
15 de aceite calentado a 130-135°C y a la mezcla se añaden
a lo largo de 5 minutos 20 g de permanganato potásico, a
105-110°C, con agitación y después la mezcla se agita de
nuevo durante 30 minutos a 130-135°C. La mezcla se en
fría a la temperatura ambiente y a la misma se añaden -
20 53,5 g de 2- (2-formiliminotiazol-4-il)acetato de etilo,
que también puede ser denominado 2-(2-formilimino-2,3-di
hidrotiazol-4-il)acetato de etilo, y después la mezcla se
agita durante 15 horas a 38-40°C mientras se hace pasar
25 aire a un caudal de 6000 ml por minuto. Una vez termina
da la reacción, el precipitado se recoge por filtración.

1 Se lava el precipitado con ácido acético y agua sucesiva-
mente y después se seca para dar 41,5 g de 2- (2-formil-
aminotiazol-4-il)glioxilato de etilo, que también puede -
5 ser denominado 2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)-
glioxilato de etilo, p.f. 232-233°C (desc.).

(c) A una suspensión de 281 g de 2- (2-formila-
minotiazol-4-il)glioxilato de etilo, que también puede
ser denominado 2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)-
glioxilato de etilo, en 1100 ml de agua se añaden 2,23
10 litros de una solución acuosa de hidróxido sódico 1N, -
agitando y enfriando con hielo y después la mezcla se -
agita durante 5 minutos a 10-15°C. Después de filtrar la
mezcla de reacción, el filtrado se ajusta a pH 1 con áci-
do clorhídrico concentrado con agitación. El precipitado
15 se recoge por filtración, se lava con agua y después se
seca para dar 234 g de ácido 2-(2-formilaminotiazol-4-il)
glioxílico que también puede ser representado como ácido
2- (2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxílico, p.f.
133-136°C (desc.).

20 Espectro RMN (Na₂CO₃, 8):
8,27 (1H, s)
8,6 (1H, s).

PREPARACION 4

25 A una suspensión de 20 g de ácido 2-(2-formila-
minotiazol-4-il)glioxílico, que también puede ser repre-

1 sentado como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-
il)glioxílico, en 400 ml de agua se añaden 8,4 g de bicar
bonato sódico enfriando con hielo y agitando y la mezcla
se agita durante 10 minutos a la temperatura ambiente y
5 después se añaden a la misma 10 ml de etanol. Se añaden
1,52 g de borohidruro sódico a la mezcla a lo largo de 10
minutos, agitando a la misma temperatura y después se agi
ta durante una hora y 50 minutos a la misma temperatura.
Una vez terminada la reacción, se filtra la mezcla. El -
10 filtrado se ajusta a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10 %
y después se concentra a presión reducida hasta un volu
men de 100 ml. El filtrado concentrado se ajusta a pH 1
con ácido clorhídrico al 10 % y se induce la cristaliza
ción rascando las paredes de la vasija. El filtrado concen
15 trado se agita durante una hora a la temperatura ambiente
y después se deja en reposo durante la noche en un frigorí
fico. El precipitado se recoge por filtración, se lava dos
veces con agua de hielo y después se seca con succión para
dar 14,8 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-formilaminotiazol-4-il)
20 acético, que también puede ser representado como ácido 2-
hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético,
p.f. 188-189°C (desc.).

Espectro IR (Nujol): 1730, 1635 cm^{-1} .

Espectro RMN (Na₂CO₃, δ):

5,07 (1H, s)

7,15 (1H, s)

25

1

8,5 (1H, s).

PREPARACION 5

5

(a) Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 17,4 g de 2-metoxiimino-4-bromoacetoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) y 5,4 g de tiourea en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se deja en reposo en un frigorífico para precipitar cristales. Estos últimos se recogen por filtración, se lavan con etanol y se secan para dar 9,5 g de hidrobromuro de 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo (isómero anti). Se reúnen el filtrado y las aguas de lavado y se concentran a presión reducida. Al residuo se añaden 100 ml de agua y la mezcla se lava con éter. La capa acuosa se alcaliniza con una solución acuosa al 28 % de amoníaco y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico. El disolvente se destila a presión reducida para dar 5,2 g de cristales de 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il) acetato de etilo (isómero sin), que puede ser representado como 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il) acetato de etilo (isómero sin).

10

15

20

Espectro IR(Nujol): 3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559 cm^{-1} .

25

Espectro RMN(CDCl_3 , δ):

1,38 (3H, t, J = 7 Hz)

1 4,03 (3H, s)
 4,38 (2H, q, J = 7 Hz)
 5,91 (2H, s ancho)
 6,72 (1H, s).

5 (b) Se añaden 10 ml de etanol a una suspensión de
2,2 g de 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin), que puede ser representado como 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin), en 12 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y la mezcla se agita durante 15 horas a la temperatura ambiente. Se ajusta la mezcla de reacción a pH 7,0 con ácido clorhídrico al 10 % y el etanol se destila a presión reducida. La solución acuosa residual se lava con acetato de etilo, se ajusta a pH 2,8 con ácido clorhídrico al 10 % y se agita y se enfría con hielo para precipitar cristales. Estos últimos se recogen por filtración, se lavan con acetona y se recrystalizan en etanol para dar 1,1 g de agujas incoloras de ácido 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético (isómero sin).

10

15

20

Espectro IR(Nujol): 3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1} .

Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

25 3,83 (3H, s) \

 6,85 (1H, s)

1 7,20 (2H, s ancho).

PREPARACION 6

5 Se añaden 5 ml de piridina a una suspensión de
2,0 g de ácido 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il) acé-
tico (isómero sin), que puede ser representado como ácido
2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético -
(isómero sin), en 20 ml de acetato de etilo. Se añade gota
a gota una solución de 2,5 g de anhídrido bis (2,2,2-tri-
10 fluoracético) en 3 ml de acetato de etilo, agitando a 5-
7°C y la mezcla se agita durante 30 minutos a 3-5°C. Se
añaden a la mezcla de reacción 30 ml de agua y se separa
la capa de acetato de etilo. La capa acuosa se extrae de
nuevo con acetato de etilo y las dos capas de acetato de
15 etilo se combinan, se lavan con agua y una solución acuosa
saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnési-
co. El disolvente se separa por destilación a presión redu-
cida para dar 0,72 g de ácido 2-metoxiimino-2- {2-(2,2,2-
trifluoracetilamino)tiazol-4-il)acético} (isómero sin), que
20 puede ser representado como ácido 2-metoxiimino-2- {2-(2,2,
2-trifluoracetilimino)-2,3-dihidrotiazol-4-il}acético (isó-
mero sin).

Espectro IR(Nujol): 1725, 1590 cm^{-1} .

Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

25 3,91 (3H, s),

7,68 (1H, s).

1 De forma similar se obtiene el siguiente compuesto:

i) ácido 2-metoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)acético (-
isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-meto-
xiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético (isó-
5 mero sin), p.f. 152°C (desc).

Espectro IR(Nujol): 3200, 2100-2800, 1950, 1600 cm⁻¹.

Espectro RMN(d₆-dimetilsulfóxido, δ):

3,98 (1H, s)

7,62 (1H, s)

10 8,60 (1H, s).

EJEMPLO 1

Se añaden gota a gota con agitación y enfriamiento
con hielo 1,13 g de oxiclóruo de fósforo a 0,54 g de dimetil
formamida y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40°C y -
15 después se añaden 13 ml de acetato de etilo seco. A la mezcla
se añaden gradualmente 2,0 g de ácido 2-metoxiimino-2-(2-tri-
fluoracetilaminotiazol-4-il)acético (isómero sin), que puede
ser representado como ácido 2-metoxiimino-2-(2-trifluoraceti-
limino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético (isómero sin), enfrian-
do a 3-5°C y la mezcla se agita durante 40 minutos a la misma
20 temperatura. La solución así obtenida se agrega a una solución
que se prepara agitando una mezcla de 1,44 g de ácido 2-metil-
-7-amino-3-cefem-4-carboxílico y 9,78 g de trimetilsililaceta-
25 mida en 30 ml de acetato de etilo seco durante 5 a 10 minutos,
a 35-40°C, agitando y enfriando entre -25 y -20°C. La mezcla se

1 agita durante una hora a la misma temperatura, se añade agua
fría mientras se enfría con hielo y después la mezcla se agi
ta durante unos 5 minutos a la misma temperatura. Se separa
la capa de acetato de etilo de la mezcla de reacción y la -
5 capa acuosa residual se extrae dos veces con 20 ml cada vez
de acetato de etilo. Se combinan las capas de acetato de eti
lo, se lavan con agua y después se añaden 50 ml de agua. La
mezcla se ajusta a pH 7,5 con una solución acuosa saturada
de bicarbonato sódico, enfriando con hielo y agitando y se
10 separa la capa acuosa. Después de lavar la capa acuosa con
acetato de etilo, se añaden 70 ml. de acetato de etilo a la
misma, La mezcla se agita a pH 2,5 con ácido clorhídrico al
10 % mientras se enfría con hielo y se agita. Se separa de
la mezcla la capa de acetato de etilo y la capa acuosa resi-
15 dual se extrae con 30 ml de acetato de etilo. Se combinan
las capas de acetato de etilo, se lavan con una solución -
acuosa de cloruro sódico, se secan y después se concentran
hasta un volumen total de unos 10 ml. Al residuo se agregan
20 ml de éter dietílico y la mezcla se agita durante una -
20 hora aproximadamente. El precipitado se recoge por filtra-
ción, se lava con éter dietílico y después se seca para dar
2,2 g de ácido 2-metil-7- 2-metoxiimino-2-(2-trifluoraceti
25 lina-4-il)acetamido -3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin), que puede ser representado como ácido 2-metil-7- {2-me
toxiimino-2-(2-trifluoracetilimino-2,3-dihidro-tiazol-4-il)

1 acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 197-
198°C (desc.). El filtrado residual se concentra y el resi-
duo se lava con éter dietílico y después se seca para dar
0,3 g del mismo compuesto ..

5 Espectro IR(Nujol): 3270, 1788, 1730, 1660 cm^{-1} .

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,46 (3H, d, J = 8 Hz, 2-CH₃)

3,7-4,0 (1H, m, 2-H)

3,95 (3H, s, OCH₃)

10 5,17 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H)

5,94 (1H, d, d, J = 6 y 7 Hz, 7-H)

6,62 (1H, d, J = Hz, 3-H)

7,56 (1H, s, 5-H sobre el anillo de tiazol)

9,81 (1H, d, J = 7 Hz, 7-CONH)

15

EJEMPLO 2

A 78 ml de dimetilformamida se añaden gota a gota
11,9 g de oxiclорuro de fósforo, agitando y enfriando con
hielo y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40°C. Se -
añaden a la mezcla 7,8 g de ácido 2-(2-formilaminotiazol-4-
20 il)glioxílico, que puede ser representado como ácido 2-(2-
formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxílico, enfriando a
-20°C, y después la mezcla se agita durante 30 minutos mien-
tras se enfría entre -20 y -15°C. La mezcla así obtenida se
25 agrega enfriando entre -50 y -45°C y agitando sobre una so-
lución que se prepara por agitación de una mezcla de 8,35 g

1 de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico y 19,5 ml
de bis(trimetilsilil)acetamida en 170 ml de cloruro de -
metileno a la temperatura ambiente. La mezcla se agita
5 de reacción se vierte en una solución de 32 g de bicarbo
nato sódico en 1,5 litros de agua, sacudiendo bien. Se
separa la capa acuosa y se lava con acetato de etilo. La
solución acuosa se cubre con acetato de etilo y después
se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico concentrado. Se
10 separa la capa de acetato de etilo de la mezcla y la ca
pa acuosa residual se extrae dos veces con 200 ml cada
vez de acetato de etilo. Se combinan las capas de aceta
to de etilo, se lavan con agua y después se concentran a
volumen reducido. El precipitado se recoge por filtración
15 se lava con una pequeña cantidad de acetato de etilo y des
pués se seca para dar 7,9 g de ácido 2-metil-7- $\left\{ 2-(2\text{-for}\right.$
 $\text{milaminotiazol-4-il)glioxilamido} \left. \right\}$ -3-cefem-4-carboxílico,
que puede ser representado como ácido 2-metil-7- $\left\{ 2-(2\text{-for}\right.$
 $\text{milimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxilamido} \left. \right\}$ -3-cefem-4-
20 carboxílico, p.f. 210-215°C (desc.).

Espectro IR(Nujol): 3300, 3150, 1780, 1713,
1660, 1625, 1533 cm^{-1} .

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,45 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, 2- CH_3)

3,7-4,1 (1H, m, 2-H)

- 1 5,17 (1H, d, J = 5 Hz, 6-H)
5,91 (1H, dd, J = 5 y 8 Hz, 7-H)
6,59 (1H, d, J = 6 Hz, 3-H)
8,40 (1H, s, 5-H en el anillo de tiazol)
5 8,57 (1H, s, OHC-N=)
9,83 (1H, d, J = 8 Hz, 7-CONH).

EJEMPLO 3

A una solución de 3,01 g de cloruro de tionilo en 45 ml de cloruro de metileno se añaden 0,928 g de dimetilformamida y 3,71 g de ácido 2-(2-formilaminotiazol-4-il)glioxílico, que puede ser representado como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxílico, sucesivamente y la mezcla se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. La mezcla así obtenida se agrega a lo largo de 5 minutos, agitando y enfriando entre -25 y -20°C, sobre una solución que se prepara por agitación de una mezcla de 3,3 g de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico y 16,2 g de trimetilsililacetamida en 60 ml de cloruro de metileno a la temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se agita durante 30 minutos entre -25 y -20°C, durante 30 minutos entre -10 y 0°C y después durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añaden 30 ml de agua a la mezcla de reacción y se agita durante 10 minutos. Después se añade a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para disolver el precipitado y se separa la capa

1 acuosa. A la capa acuosa se agrega acetato de etilo y la
mezcla se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico 2N y des-
pués se separa la capa de acetato de etilo. La capa acuo
sa residual se extrae de nuevo con acetato de etilo. Se
5 combinan las capas de acetato de etilo, se lavan con una
solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan so-
bre sulfato magnésico y después se concentran. El residuo
cristalino así obtenido se pulveriza en éter dietílico, se
recoge por filtración y después se seca para dar 3,81 g
10 de un polvo cristalino amarillo de ácido 2-metil-7- {2-(2-
formilaminotiazol-4-il)glioxilamido} -3-cefem-4-carboxíli-
co, que puede ser representado como ácido 2-metil-7- {2-(2-
formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxilamido} -3-cefem-
4-carboxílico.

15 Espectro IN(Nujol): 3475, 3315, 3200, 1788,
1655, 1620, 1530, 1293, 1240, 1185 cm^{-1} .

Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,48 (3H, d, J = 7 Hz)

3,70-4,17 (1H, m)

20 5,21 (1H, d, J = 5 Hz)

5,96 (1H, d, J = 5 Hz)

6,63 (1H, d, J = 6 Hz)

8,44 (1H, s)

25 8,62 (1H, s)

EJEMPLO 4

1 Se añaden gota a gota 12,5 g de oxiclорuro de fósforo a 6,42 g de dimetilformamida, a lo largo de 20 minutos, agitando y enfriando a 5-10°C y la mezcla se agita durante 30 minutos a 40°C y después se añaden a la misma, con intensa agitación, 200 ml de acetato de etilo. Después la mezcla se enfría a 3°C y a la misma se añaden 18,34 g de ácido 2-metoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)acético (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético (isómero sin), y la mezcla se agita durante 40 minutos a 3-5°C. La solución así obtenida se añade con intensa agitación y enfriando a -25°C sobre una solución que se prepara por agitación de una mezcla de 17,1 g de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico y 84 g de trimetilsililacetamida en 300 ml de acetato de etilo durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante una hora entre -20 y -15°C y durante 30 minutos entre -10 y -5°C. A la mezcla se añaden 200 ml de agua a la temperatura ambiente y se agita de nuevo durante 20 minutos a la misma temperatura. Después se añade a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico para disolver el precipitado y se separa la capa acuosa. Se agrega acetato de etilo a la capa acuosa y la mezcla se ajusta a pH 2 con ácido clorhídrico, 2N y después se separa la capa de acetato de etilo. La capa acuosa residual se extrae de nue

1 vo con acetato de etilo. Se combinan las capas de acetato de
etilo, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro
sódico, se secan sobre sulfato magnésico, se tratan con car-
bón activo y después se concentran. El residuo cristalino
5 así obtenido se pulveriza en éter dietílico, se recoge por
filtración y después se seca para dar 32,2 g de cristales
blancos de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilamino-
tiazol-4-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
que puede ser representado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxii-
10 mino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-
cefem-4-carboxílico (isómero sin). Este compuesto se recrista-
liza en metanol para dar cristales blancos del compuesto de-
seado puro, p.f. 174-204°C (desc.).

15 Espectro IR(Nujol): 3270, 1780, 1655, 1285,
1040 cm^{-1} .

Espectro RMN (δ -dimetilsulfóxido, δ):

1,44 (3H, d, J = 7 Hz)

3,68-4,12 (1H, m)

3,90 (3H, s);

20 5,14 (1H, d, J = 5 Hz)

5,90 (1H, d, J = 5 Hz)

6,56 (1H, d, J = 6 Hz)

7,40 (1H, s)

8,50 (1H, s).

25 De forma similar se obtienen los siguientes com-

1 puestos:

- 1) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representado como hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico, p.f. >250°C
- 2) ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. >241°C
- 3) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-(2-aminotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representado como hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carboxílico, p.f. >270°C
- 4) 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), que puede ser representado como 2-metil-7- (2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), p.f. 128-149°C (desc.),
- 5) 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin) que puede ser representado como 2-metil-7- { 2-metoxiimino-

- 1 2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-ce
fem-4-carboxilato de metilo (isómero sin), p.f.
165-170°C (desc.).
- 5 6) p-nitrobencil-2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-amino
tiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato (isó-
mero sin) que puede representarse como polvo de p-
nitrobencil-2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-imino-
2,3-dihidrotiazol-4-il) acetamido } -3-cefem-4-carbo
xilato (isómero sin).
- 10 7) ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-iminotiazol-4
-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
que puede representarse como ácido 2-metil-7- { 2-hi-
droxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetami
do } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 15 8) ácido 2-metil-7- { 2-etoxiimino-2-(2-formilaminotia-
zol-4-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin), que puede representarse como ácido 2-metil-7-
{ 2-etoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-
il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 20 Espectro I.R. (Nujol)
3350, 3240, 3190, 1775, 1700, 1650, 1620 cm⁻¹
Espectro R.M.N. (d₆-dimetilsulfóxido, δ)
1,28 (3H, t, J = 7Hz)
1,47 (3H, d, J = 8Hz)
25 3,68-4,2 (1H, m)

- 1 4,18 (2H, q, J = 7Hz)
 5,15 (1H, d, J = 5Hz)
 5,94 (1H, d, d, J = 5 y 8 Hz)
 6,58 (1H, d, J = 6Hz)
- 5 7,40 (1H, s)
 8,52 (1H, s)
 9,65 (1H, d, J = 8Hz)
 11,64 (1H, s, ancho)
- 10 9) ácido 2-metil-7- { 2-isopropoxiimino-2- (2-formilamino-
 tiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero
 sín), que puede representarse como ácido 2-metil-7- { 2-
 isopropoxiimino-2- (2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-
 il) acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 15 Espectro I.R. (Nujol)
 3480, 3300, 3180, 1780, 1740, 1700, 1660 cm⁻¹
 Espectro R.M.N. (d₆-dimetilsulfóxido, δ)
- 1,14 (6H, d, J = 7Hz)
 3,8 (1H, m)
- 20 4,35 (1H, m)
 5,1 (1H, d, J = 5Hz)
 5,87 (1H, d, d, J = 5 y 8Hz)
 6,5 (1H, d, J = 6Hz)
- 25 7,35 (1H, s)
 8,45 (1H, s)
 9,55 (1H, d, J = 8Hz)

1

EJEMPLO 5

5

10

15

20

25

Se enfría a 5°C una suspensión de 26 g de ácido 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético (isómero sin), en 250 ml de acetato de etilo y se añaden gota a gota, agitando y enfriando con hielo, 25 g de oxiclорuro de fósforo y después la mezcla se agita durante 30 minutos a 4-6°C. A la mezcla se añade gota a gota una solución de 22 g de trimetilsililacetamida en 20 ml de acetato de etilo agitando y enfriando con hielo, se agita la mezcla durante 30 minutos a 4-6°C y después se añaden de nuevo 25 g de oxiclорuro de fósforo, agitando y enfriando con hielo. Se agita la mezcla durante 15 minutos a la misma temperatura y se añaden gota a gota a la misma, a igual temperatura, 10,6 g de dimetilformamida. La mezcla se agita durante 40 minutos a la misma temperatura y la solución transparente resultante se enfría a -10°C. Por otra parte, a una solución de 23,9 g de ácido 2-metil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico en una solución de 25 g de bicarbonato sódico y 400 ml de agua se añaden 300 ml de acetona y la mezcla se enfría a -5°C. A la mezcla se añade gota a gota la solución transparente antes preparada, entre -5 y 0°C y después la mezcla se agita durante 2 horas, todo ello mientras se mantiene a pH 6 con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 15%. Se filtra la materia insoluble y la capa acuosa se separa. La capa acuosa se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico al 20 % y los cristales

1 precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y
acetona sucesivamente y después se secan a presión reducida
para dar 39,4 g de ácido 2-metil-7-{ 2-metoxiimino-2-(2-amino
5 tiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
que puede ser representado como ácido 2-metil-7-{ 2-metoxii-
mino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-
carboxílico (isómero sin). Este compuesto se identifica con el
compuesto preparado en el Ejemplo 6 por IR y RMN.

10 La sal sódica o amónica de este compuesto puede obtenerse
por métodos convencionales y las propiedades físicas de cada
compuesto son las siguientes:

1) sal sódica, polvo.

Espectro IR (Nujol): 1770, 1660, 1560, 1500 cm^{-1} .

15 Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz)

3,64 (1H, m)

3,84 (3H, s)

4,97 (1H, d, J = 5,0 Hz)

20 5,74 (1H, m)

6,21 (1H, d, J = 6,0 Hz)

6,70 (1H, s)

7,30 (2H, m)

9,63 (1H, m).

25 2) sal amónica, polvo.

Espectro IR (Nujol): 1775, 1660, 1580, 1530 cm^{-1} .

1 Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):
1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz)
3,64 (1H, m)
3,83 (3H, s)
5 4,99 (1H, d, J = 5,0 Hz)
5,8 (5H, m)
6,17 (1H, d, J = 6,0 Hz)
6,87 (1H, s)
7,27 (2H, m)
10 9,55 (1H, m).

EJEMPLO 6

A una solución de 11,6 g de acetato sódico en 43 ml de agua se añaden 2,1 g de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-tri-fluor acetilmetilaminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico
15 (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metil-7-
{ 2-metoxiimino-2-(2-trifluoracetilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), con agitación y
la mezcla se ajusta a pH 6 con una solución acuosa de bicarbonato
20 sódico al 5 %. La mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se
ajusta a pH 2,8-3 con ácido clorhídrico al 10 % y después se
enfria. El precipitado se recoge por filtración y después se se-
ca para dar 1,1 g de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-ami-
25 notiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
que puede ser representado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino

1 -2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-
carboxílico (isómero sin), p.f. > 241°C. Se obtienen otros
0,25 g del mismo compuesto a partir del filtrado por méto
dos convencionales.

5 Espectro IR(Nujol): 3470, 3320, 3190, 2380,
1783, 1690, 1655, 1622, 1530 cm⁻¹.

Espectro RMN (d₆-dimetilsulfóxido, δ):

1,44 (3H, d, J = 8 Hz, 2-CH₃)

3,7-4,0 (1H, m, 2-H)

10 3,84 (3H, s, OCH₃)

5,12 (1H, d, J = 6 Hz, 6-H)

5,89 (1H, dd, J = 6 y 8 Hz, 7-H)

6,57 (1H, d, J = 7 Hz, 3-H)

6,77 (1H, s, 5-H sobre el anillo de tiazol)

15 9,62 (1H, d, J = 8 Hz, 7-CONH).

EJEMPLO 7

A una suspensión de 3,0 g de ácido 2-metil-7-
{2-(2-formilaminotiazol-4-il)glioxilamido} -3-cefem-4-car
boxílico, que puede ser representado como ácido 2-metil-7-
20 {2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxilamido} -3-
cefem-4-carboxílico, en 60 ml de metanol se añaden gota a
gota 2,55 g de oxiclورو de fósforo, agitando y enfriando
con hielo y la mezcla se agita durante 3,5 horas a la mis
ma temperatura y después durante 30 minutos a la temperatu
25 ra ambiente. Una vez terminada la reacción, la mezcla se

1 vierte sobre 400 ml de éter dietílico. El precipitado se
recoge por filtración, se lava con éter dietílico y des-
pués se seca para dar hidrocioruro de ácido 2-metil-7-
5 { 2-(2-aminotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carbo-
xílico, que puede ser representado como hidrocioruro de
ácido 2-metil-7- { 2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)gli-
xilamido } -3-cefem-4-carboxílico (2,2 g), p.f. > 270°C.

Espectro IR(Nujol): 1770, 1700 (hombro), 1665,
1624, 1515 cm^{-1} .

10 Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,44 (3H, d, $J = 7$ Hz, 2- CH_3)

3,6-4,1 (1H, m, 2-H)

5,15 (1H, d, $J = 5$ Hz, 6-H)

5,82 (1H, dd, $J = 5$ y 8 Hz, 7-H)

6,58 (1H, d, $J = 6$ Hz, 3-H)

15 8,17 (1H, s, 5-H en el anillo de tiazol)

9,87 (1H, d, $J = 8$ Hz, 7-CONH).

EJEMPLO 8

A una suspensión de 9,0 g de ácido 2-metil-7-
20 { 2-metoxiimino-2- (2-formilaminotiazol-4-il)acetamido }
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser repre-
sentado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formili-
mino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxí-
lico (isómero sin), en 90 ml de metanol se añaden 2,2 ml
de ácido clorhídrico concentrado, agitando a la temperatu-
25 ra ambiente y la mezcla se agita durante 7 horas a la mis

1 ma temperatura. A la mezcla de reacción se añade gradual-
mente éter dietílico hasta que comienzan a precipitar -
cristales. La mezcla se deja en reposo durante 30 minutos
y los cristales precipitados se recogen por filtración, se
5 lavan con éter dietílico y después se secan para dar 7,9
g de cristales blancos de hidrocioruro de ácido 2-metil-
7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-ce-
fem -4-carboxílico (isómero sin), que puede ser represen-
tado como hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino
10 -2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-
carboxílico (isómero sin). El filtrado residual se concen-
tra hasta la mitad de su volumen total. Al filtrado concen-
trado se añade gradualmente éter dietílico hasta que co-
mienzan a precipitar cristales y la mezcla se deja en repo-
15 so durante una hora. Los cristales precipitados se recogen
por filtración, se lavan con éter dietílico y después se
secan para dar otros 0,5 g del mismo compuesto.

Espectro IR(Nujol): 3300, 3295, 1780, 1720, 1660,
20 1630, 1300 cm^{-1} .

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,44 (3H, d, J = 7 Hz)

3,70-4,14 (1H, m)

3,94 (3H, s)

5,10 (1H, d, J = 5 Hz)

25 5,84 (1H, d, J = 5 Hz)

1 6,59 (1H, d, J = 6 Hz)
 6,94 (1H, s).

5 A una suspensión de 7,7 g de hidrocloreuro de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser representado como hidrocloreuro de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), en 77 ml de agua se añaden 44 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato
10 sódico. La solución así obtenida se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico 1N y después se deja en reposo durante una hora en un lugar frío. Los cristales precipitados se recogen por filtración, se lavan con agua y después se secan para dar 6,67 g de un polvo blanco de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
15 p.f. 196-240°C (desc.).

20 Espectro IR(Nujol): 3470, 3310, 3200, 1790, 1655, 1620, 1530, 1295, 1055 cm⁻¹.

 Espectro RMN (d₆-dimetilsulfóxido, δ):

 1,48 (3H, d, J = 8 Hz)
 3,65-4,08 (1H, m)
25 3,84 (3H, s)

- 1 que puede representarse como polvo p-nitrobenzil 2-metil-7-
{ 2-hidroxiimino-2-(2-imino 2,3-dihidrotiazol-4-il)acetami-
do } -3-cefem-4-carboxilato (isómero sin)
- 5) ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)ace-
5 tamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede re-
presentarse como ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-imino-
no-2,3-dihidrotiazol-4-il) acetamido } -3-cefem-4-carboxíli-
co (isómero sin).
- 6) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-etoxiimino-2-(2-aminotia-
10 zol-4-il) acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) que
puede representarse como hidrocioruro de ácido 2-metil-7-
{ 2-etoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido }
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 Espectro I.R. (Nujol) 3350, 1790, 1730, 1670,
1630 cm^{-1} .

Espectro N.M.R. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ)

1,30 (3H, t, $J = 6\text{Hz}$)

1,47 (3H, d, $J = 6\text{Hz}$)

3,6-4,5 (1H, m)

20 4,25 (2H, q, $J = 6\text{Hz}$)

5,17 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$)

5,92 (1H, d, d, $J = 5$ y 8Hz)

6,60 (1H, d, $J = 6\text{Hz}$)

6,97 (1H, s)

25 9,82 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$)

- 1 7) ácido 2-metil-7- { 2-isopropoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede
representarse como ácido 2-metil-7- { 2-isopropoxiimino-2-
5 (2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-car
boxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol) 3350, 1780, 1670, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ)

1,20 (6H, d, J = 6Hz)

1,43 (1H, d, J = 6Hz)

10 3,83 (1H, m)

4,27 (1H, m)

5,12 (1H, d, J = 5Hz)

5,87 (1H, d, d, J = 5 y 9 Hz)

6,55 (1H, d, J = 6Hz)

15 6,72 (1H, s)

7,23 (2H, s ancho)

9,49 (1H, d, J = 9Hz)

- 8) ácido 2-metil-7- { 2-propoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que pue
20 de representarse como ácido 2-metil-7- { 2-propoxiimino-2-
(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-car
boxílico (isómero sin).

- 9) ácido 2-metil-7- { 2-butoxiimino-2-(2-amino-tiazol-4-il)-
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) que puede
25 representarse como ácido 2-metil-7- { 2-butoxiimino-2-(2-

1 imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carbo
xílico (isómero sin).

10) ácido 2-metil-7- { 2-isobutoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) que puede
5 representarse como ácido 2-metil-7- { 2-isobutoxiimino-2-
(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-car
boxílico (isómero sin).

EJEMPLO 9

10 A una suspensión de 3,80 g de hidrocioruro de ácido
2-metil-7- { 2-(2-aminotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-
carboxílico, que puede ser representado como hidrocioruro
de ácido 2-metil-7- { 2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il) gli
xilamido } -3-cefem-4-carboxílico, en 70 ml de metanol se
añaden 18,8 ml de una solución acuosa IN de hidróxido sódico,
15 co, agitando y enfriando con hielo. A la mezcla se añaden
0,13 g de borohidruro sódico a lo largo de 20 minutos mien
tras se enfría con hielo y se agita y después la mezcla se
agita durante 30 minutos a la misma temperatura. Una vez
20 terminada la reacción se separa el metanol por destilación
de la mezcla. Al residuo se añaden 60 ml de agua fría y la
mezcla se lava con acetato de etilo, se ajusta a pH 2 con áci
do clorhídrico al 10 % y después se filtra. El filtrado se
somete a cromatografía en columna (resina de adsorción no
25 iónica, Diaion HP 20, preparada por Mitsubishi Chemical In
dustries) y la columna se lava con agua y después se eluye

1 con una solución acuosa al 10 % de alcohol isopropílico.
Se recogen los eluatos que contienen el compuesto desea
do y después se liofilizan para producir 1,80 g de un
polvo amarillo pálido. Al polvo se añaden 10 ml de meta
5 nol y 0,5 g de ácido clorhídrico al 35 % sucesivamente
y la solución así obtenida se somete a cromatografía en
columna utilizando 2,0 g de carbón activo y después la -
columna se eluye con metanol. Se recogen los eluatos que
contienen el compuesto deseado y después se destila el di
10 solvente a presión reducida. El residuo se lava con aceta
to de etilo y después se seca para dar 1,10 g de hidroclo
ruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-aminotiazol-4-il)
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser represen
tado como hidrocloruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-
15 (2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-car
boxílico, p.f. > 250°C.

Espectro IR(Nujol): 3000-3400, 1775, 1690
1630, 1523 cm^{-1} .

Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,48 (3H, d, J = 8 Hz, 2- CH_3)

3,5-4,1 (1H, m, 2-H)

5,09 (1H, d, J = Hz, 6-H)

5,17 (s) y 5,19 (s) (-CHCO-N=) (total:1H)

O-

25 5,78 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz, 7-H)

1

6,54 (1H, d, J = 6 Hz, 3-H)

6,76 (1H, s, 5-H en el anillo de tiazol)

8,73 (d, J = 9 Hz) y 8,81 (d, J = 9 Hz)(7-CO₂H)

(total : 1H).

5

EJEMPLO 10

10

15

20

25

A una suspensión de 792 mg de ácido 2-metil-7- { 2-(2-formilaminotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representada como ácido 2-metil-7- { 2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carboxílico, en 20 ml de agua se añaden 168 mg de bicarbonato sódico con agitación. A la solución así obtenida se añaden 272, 2 mg de trihidrato de acetato sódico y 334 mg de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina y la mezcla se agita durante 2 horas a 48-50°C. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añaden 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 15 ml de acetato de etilo para disolver el material insoluble precipitado. Se separa la capa acuosa, se lava con acetato de etilo, se ajusta a pH 1 con ácido clorhídrico 2N y después se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra. El residuo se pulveriza en éter dietílico, se recoge por filtración y después se seca para dar 505 mg de ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser repre-

1 sentado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilimi-
no-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin). Este compuesto se recrystaliza en metanol pa-
ra dar cristales blancos del compuesto deseado puro.

5 Espectro IR(Nujol): 3270, 3200, 1775, 1650,
1530, 1280 cm^{-1} .

 Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

 1,44 (3H, d, J = 7 Hz)
 3,50-4,00 (1H, m)
10 3,90 (3H, s)
 5,12 (1H, d, J = 5 Hz)
 5,92 (1H, d, J = 5 Hz)
 6,57 (1H, d, J = 6 Hz)
 7,41 (1H, s)
15 8,51 (1H, s).

De forma similar se obtienen los siguientes compuestos:

- 1) ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-
il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que
puede ser representado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxi-
20 mino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. > 241°C
- 2) 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)aceta-
mido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isó-
mero sin), que puede ser representado como 2-metil-7-
25 { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il) ace-
tamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

1 (isómero sin), p.f. 128-149°C (desc.).

EJEMPLO 11

5 A una solución de 0,51 g de 2-metil-7-(2-hidroxiimino
-3-oxo-4-bromobutiramido-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tri
cloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti) en 10 ml de
etanol se añaden 0,068 g de tiourea y la mezcla se agita du
rante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reac
ción se concentra a presión reducida. Al residuo se añade -
acetato de etilo y agua con agitación y la capa de acetato
10 de etilo se separa. La capa acuosa residual se ajusta a pH
7 y se extrae con acetato de etilo. La capa de acetato de
etilo y el extracto se combinan, se lavan con agua, se se-
can sobre sulfato magnésico y después se concentran. El re-
siduo se pulveriza en éter dietílico, se recoge por filtra-
15 ción y después se seca para dar un polvo pardo pálido de 2-
metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido }
-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin)
que puede ser representado como 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-
2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-car
20 boxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), p.f. 175-
178°C (desc.).

Espectro IR(Nujol): 3300, 1785, 1740, 1710
-1670, 1540, 1280, 1215, 1045, 715 cm⁻¹.

25 Espectro RMN (d₆-dimetilsulfóxido, δ):
1,45 (3H, d, J = 7 Hz)

- 1 3,94 (1H, m)
5,06 (2H, s)
5,20 (1H, d, J = 5 Hz)
5,94 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz)
- 5 6,64 (1H, s)
7,08 (2H, s ancho)
9,47 (1H, d, J = 9 Hz)
11,28 (1H, s)

Igualmente se obtiene el siguiente compuesto:

- 10 1) p-nitrobenzil 2-metil-7- {2-hidroxiimino-2-
(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-
carboxilato (isómero sin) que puede repre-
sentarse como polvo p-nitrobenzil-2-metil-
7- {2-hidroxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidro-
15 tiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxila-
to (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol) 3400, 3280, 3200, 1770
1710, 1700, 1650, 1620 cm^{-1} .

Espectro R.M.N. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

- 20 p.p.m. 1,44 (3H, d, J = 7 Hz)
3,6 - 4,2 (1H, m)
5,25 (1H, d, J = 4,5 Hz)
5,43 (2H, s)
- 25 5,97 (1H, dd, J = 4,5 y 9 Hz)
6,73 (1H, s)

1 6,76 (1H, d, J = 7 Hz)
7,74 (2H, d, J = 9 Hz)
8,29 (2H, d, J = 9 Hz)
9,59 (1H, d, J = 9 Hz)

5 2) ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) que puede representarse como ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

EJEMPLO 12

15

A una mezcla de 0,94 g de 2-metil-7-(2-metoxiimino-3-oxo-4-bromobutiramido)-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti) y 10 ml de etanol se añaden 0,12 g de tiourea y la mezcla se agita durante 40 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se sacude con acetato de etilo y agua. Se separa la capa de acetato de etilo y la capa acuosa residual se neutraliza con bicarbonato sódico y después se extrae con acetato de etilo. Se combinan las capas de acetato de etilo así obtenidas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico, se tratan con carbón activo y después se concentran a presión reducida. El residuo se pulveriza en éter dietílico, se recoge por filtración y después se seca para dar 0,6 g de 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de

20

25

1 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), que puede ser represen
tado como 2-metil-7-{ 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido} -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2
-tricloroetilo (isómero sin). Este compuesto se somete a
5 cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una
mezcla disolvente de benceno, acetato de etilo y ácido -
acético (10:10:1) como eluyente y los eluatos que contienen
el compuesto deseado se recogen, se lavan con agua, se se-
can sobre sulfato magnésico y después se concentran a pre-
10 sión reducida. El residuo se pulveriza en éter dietílico,
se recoge por filtración y después se seca para dar 0,16
g de un polvo pardo pálido del compuesto puro deseado -
(isómero sin), p.f. 128-149°C (desc.),

15 Espectro IR(Nujol): 3100-3500, 1785,
1735, 1675, 1620, 1530, 1280, 1218, 710 cm^{-1} .

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,45 (3H, d, J = 7 Hz)

3,82 (3H, s)

3,92 (1H, m)

20 5,05 (2H, s)

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

5,97 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz)

6,73 (1H, s)

25 6,77 (1H, d, J = 6 Hz)

7,10 (2H, s ancho)

1

9,65 (1H, d, J = 9 Hz)

De forma similar se obtienen los siguientes com
puestos:

5

1) ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilamino-
tiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isó
mero sin), que puede ser representado como ácido
2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-di
hidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxíli-
co (isómero sin) p.f. 174-204°C (desc.).

10

2) ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-
4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin), que puede ser representado como ácido 2-
metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotia
zol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isóme
ro sin), p.f. >241°C

15

3) 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)
acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloxime
tilo (isómero sin), que puede ser representado co
mo 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihi
drotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato
de pivaloiloximetilo (isómero sin), p.f. 165-170°C
(desc.).

20

EJEMPLO 13

25

A una solución de 125 mg de 2-metil-7- { 2-hidroxiimino
-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de

1 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), que puede ser represen
tado como 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
5 tricloroetilo (isómero sin), en 5 ml de dioxano se añade
gota a gota una solución 0,1 M de diazometano en éter dietílico hasta que desaparece el compuesto de partida. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se pulveriza en éter dietílico se recoge por filtración y después se seca para dar 110 mg de un polvo pardo de 2-metil-7-
10 { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), que puede ser representado como 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), p.f. 128-149°C (desc.),

15

De forma similar se obtiene el siguiente compuesto:

20

- 1) 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin), que puede ser representado como 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin), p.f. 165-170°C (desc.).

25

EJEMPLO 14

1 A una solución de 0,1 g de 2-metil-7-{2-metoxiimino-
2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), que puede ser representa
do como 2-metil-7-{2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotia
5 zol -4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-triclo
roetilo(isómero sin), en 2 ml de tetrahidrofurano y 0,25 ml
de ácido acético glacial se añaden 0,1 g de cinc en polvo -
de una sola vez, agitando y manteniendo la temperatura por
debajo de 25°C en un baño de hielo y después la mezcla se
10 agita durante una hora a la temperatura ambiente. A conti
nuación se añaden a la mezcla de reacción 0,1 g de cinc en
polvo y la mezcla se agita durante una hora a la misma tem
peratura. Se filtra la mezcla de reacción y la materia inso
luble se lava con una pequeña cantidad de tetrahidrofurano.
15 Después se combinan el filtrado y las aguas de lavado y se
destilan los disolventes. Al residuo se añade una solución
acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y acetato de etilo de -
manera que el pH de la capa acuosa llega a 7-8 y la mezcla
se filtra y después se separa la capa acuosa. Esta última -
20 se ajusta a pH 2-3 con ácido clorhídrico 2N y después se -
concentra ligeramente. La capa acuosa así obtenida se some
te a cromatografía en columna (resina de adsorción no iónica,
Diaion HP 20 preparada por Mitsubishi Chemical Industries) y
la columna se lava con agua y después se eluye con metanol
25 al 20 % y metanol al 40 % sucesivamente. Los eluatos que con

1 tienen el compuesto deseado se recogen y después se lio-
filizan para dar 0,015 g de un polvo blanco de ácido 2-
metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser re-
5 presentado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 230-235°C (desc.).

De forma similar se obtienen los siguientes com-
puestos:

- 10 1) ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede ser representado como ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. 174-204°C (desc.),
- 15 2) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representado como hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico, p.f. > 250°C.
- 20 3) ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) que puede representarse como ácido 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 25

1 Espectro I.R. (Nujol)
 3250, 1765, 1625 cm^{-1}
 Espectro R.M.N. (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):
ppm. 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz)
5 3,54-3,94 (1H, m)
 5,23 (1H, d, J = 6 Hz)
 5,82 (1H, dd, J = 6 y 8Hz)
 6,40 (1H, d, J = 6, 8Hz)
 6,64 (1H, s)
10 9,44 (1H, d, J = 8 Hz)

EJEMPLO 15

 A una suspensión de 4,8 g de ácido 2-metil-7- { 2-meto
 xiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carbo-
 xílico (isómero sin), que puede ser representado como áci-
15 do 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-
 4-il)acetamido } 3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) en 48 ml
 de agua se añade gota a gota una solución acuosa de hidróxi-
 do sódico 1N a una velocidad tal que el pH de la mezcla no pa-
 sa de 7. Se filtra la mezcla y después se liofiliza para dar
20 4,8 g de 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)ace-
 tamido } -3-cefem-4-carboxilato sódico (isómero sin), que pue-
 de ser representado como 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-
 2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato
 sódico (isómero sin), p.f. >250°C. Este compuesto se suspen-
25 de en 20 ml de dimetilformamida seca y a la suspensión se añe

1 den 2,30 g de pivalato de yodometilo con intensa agitación
y refrigeración a 3-5°C y después la mezcla se agita duran
te 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reac-
5 ción se vierte en una mezcla de 60 ml de acetato de etilo
y 10 ml de agua de hielo y se sacude bien la mezcla. Se se-
para la capa de acetato de etilo, se lava con una solución
acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución
acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente. Después
la capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnési-
10 co y el acetato de etilo se destila a presión reducida. El
aceite residual se pulveriza en 25 ml de éter dietílico, se
recoge por filtración y después se seca para dar 1,34 g de
2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }
-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin),
15 que puede ser representado como 2-metil-7- { 2-metoxiiminó-
2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-car-
boxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin), p.f. 165-170°C
(desc.),

20 Espectro IR(Nujol): 3340, 1787, 1757, 1678,
1637, 1634, 1283, 1218, 1158, 1132, 1098, 1034, 996 cm⁻¹.

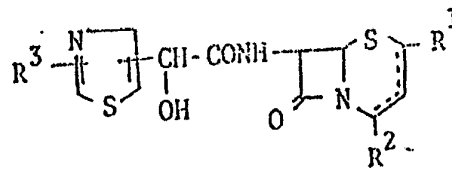
Espectro RMN (d₆-dimetilsulfóxido, δ):

25 1,18 (9H, s)
1,47 (3H, d, J = 7 Hz)
3,6-4,1 (3H, s)
5,18 (1H, d, J = 6 Hz)
5,78-5,96 (3H, m)
6,70 (1H, d, J = 6 Hz)
6,76-6,88 (1H, s)
9,65 (1H, d ancho, J = 8 Hz).

1 En resumen la patente de invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

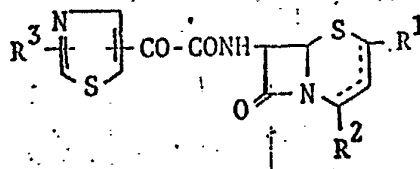
5 1. Un procedimiento para la preparacion de nuevos
compuestos de ácidos 2-alkuil(inferior)-2 ó 3-cefem-4-car-
boxílicos 7-sustituídos. de fórmula:



10

donde R¹ es alkilo inferior, R² es carboxi o un grupo car-
boxi protegido y R³ es amino o un grupo amino protegido, o
una sal del mismo, cuyo procedimiento se caracteriza porque
comprende reducir un compuesto de fórmula:

15



20

donde R¹, R² y R³ son cada uno como se define anteriormen-
te, o una sal del mismo, y opcionalmente, cuando los gru-
pos amino y/o carboxi están protegidos, eliminar los grupos
protectores y, si se desea, esterificar el grupo carboxi
25 libre.

25

1 2. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-
cita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COM-
PUESTOS DE ACIDOS 2-ALQUIL(INFERIOR)-2 ó 3-CEFEM-4-CARBO-
XILICOS-7-SUSTITUIDOS.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de ochenta y
cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 junio 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25