



ESPAÑA

DIVISIONAL II

PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		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	NUMERO			
		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

54	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
	Np. 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-
15 nismos patógenos.

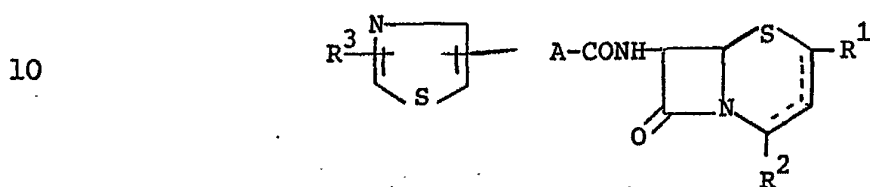
 Otro objeto de esta invención es proporcionar procedi-
mientos para la preparación de compuestos de ácidos 2-alquil-
(inferior)-2 o 3-cefem-4-carboxílicos 7-sustituídos y sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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):



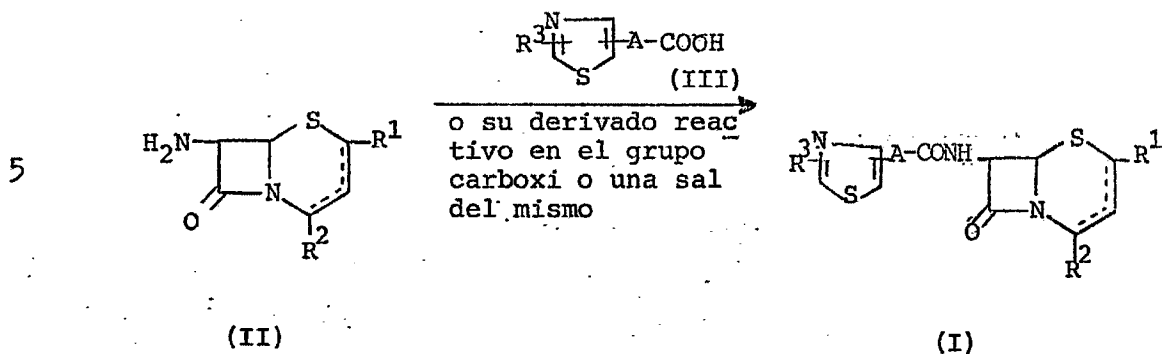
donde (I)

15 R¹ es alquilo inferior,
R² es carboxi o un grupo carboxi protegido,
R³ es amino o un grupo amino protegido y
A es carbonilo, hidroxí-alkileno inferior, hidroxí-imi-
no-alkileno inferior o alcoxí(inferior)-imino-alkile-
no 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

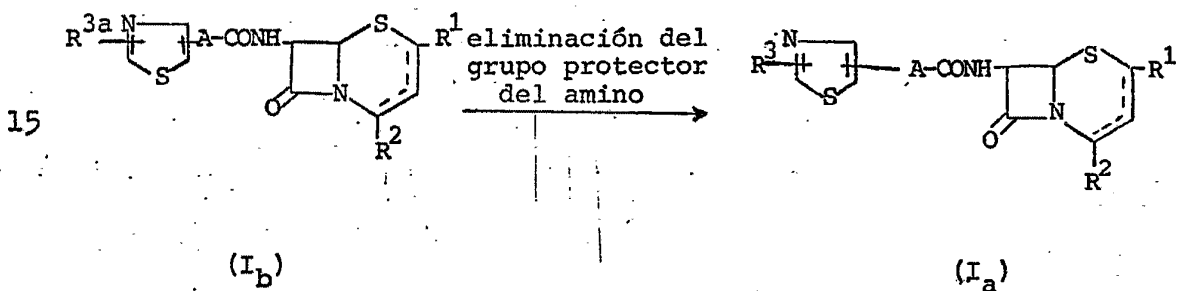
1 Procedimiento 1



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

o una sal del mismo.

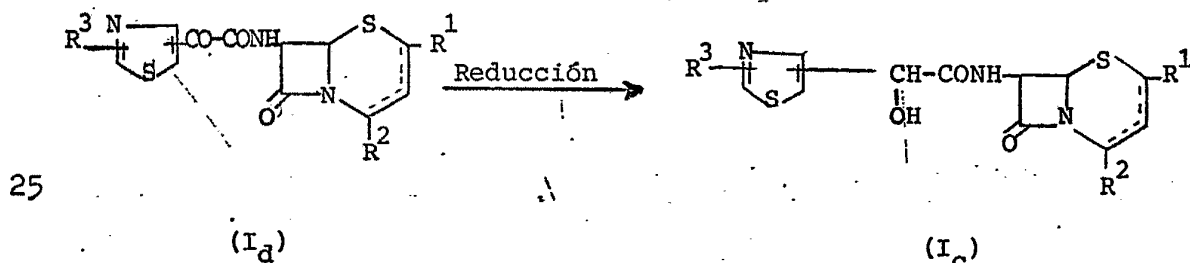
Procedimiento 2



o una sal del mismo

o una sal del mismo.

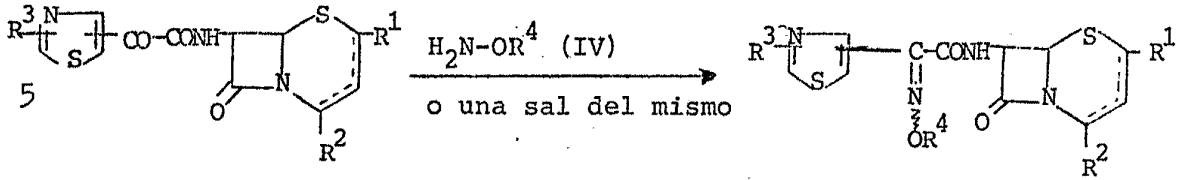
20 Procedimiento 3



o una sal del mismo.

o una sal del mismo

1 Procedimiento 4



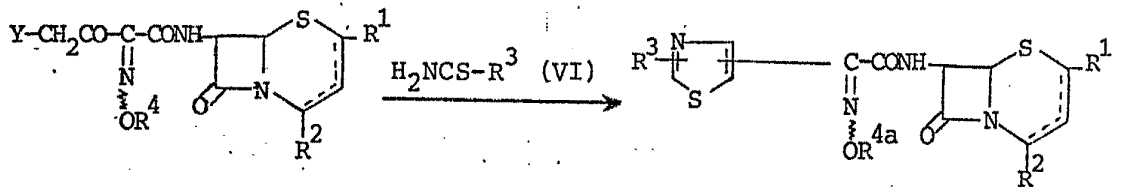
(I_d)

o una sal del mismo

(I_e)

o una sal del mismo

10 Procedimiento 5



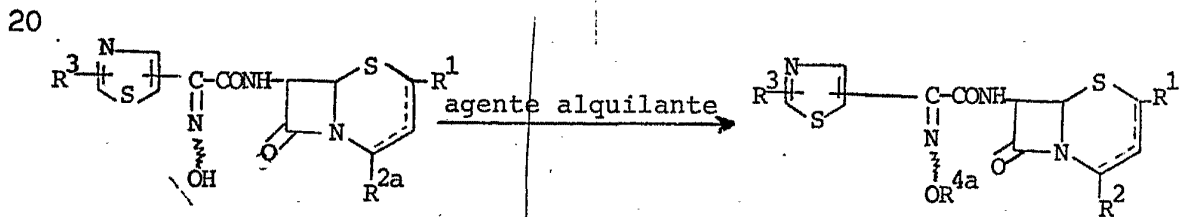
(V)

o una sal del mismo

(I_e)

o una sal del mismo

Procedimiento 6



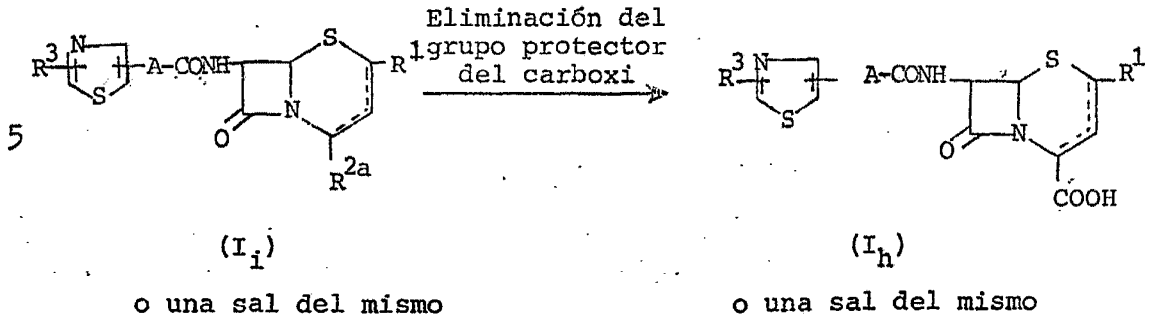
(I_g)

o una sal del mismo

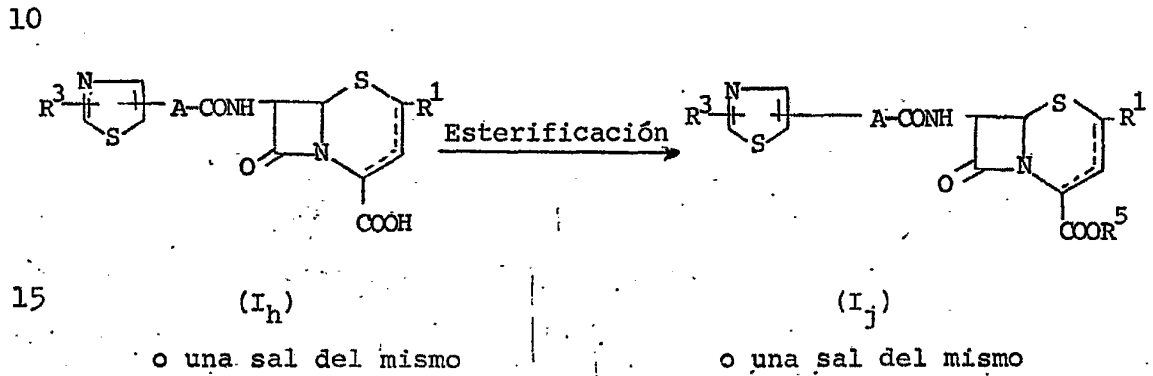
(I_f)

o una sal del mismo

1 Procedimiento 7



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,

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior,

R^{4a} es alquilo inferior,

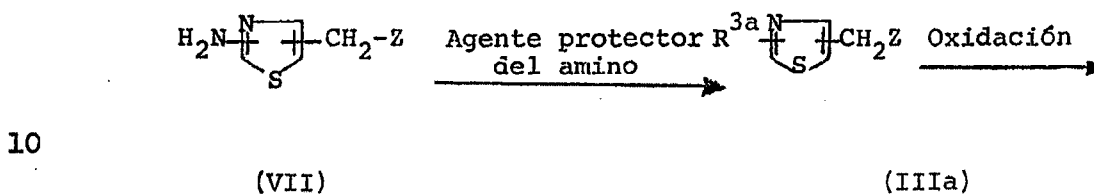
R⁵ es un radical éster de un grupo carboxi esterificado representado por la fórmula -COOR⁵ e

Y es un resto de un ácido.

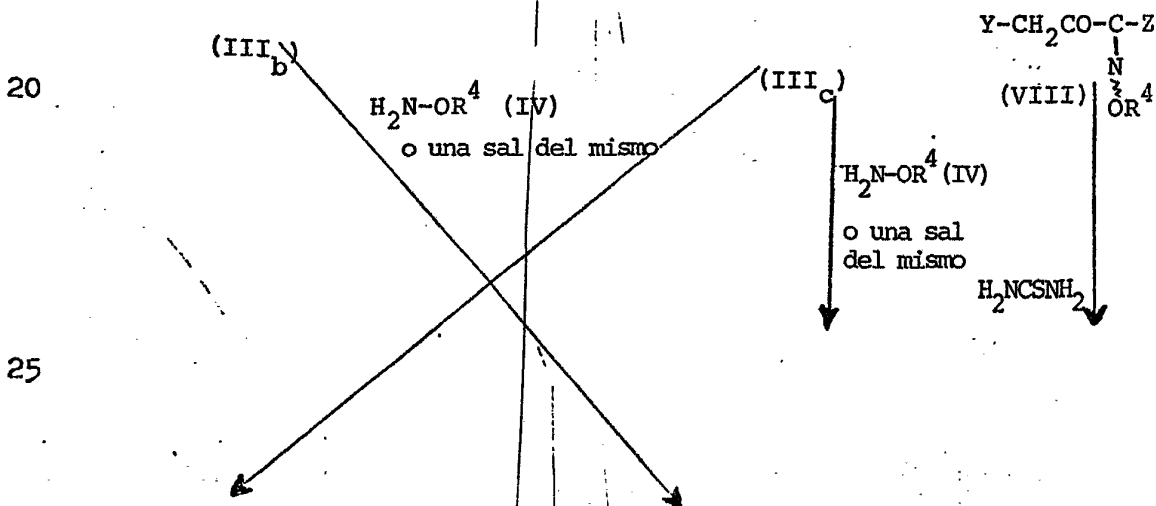
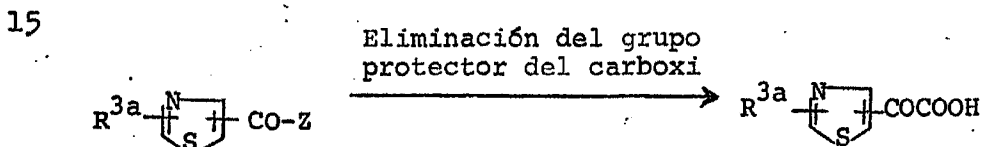
El compuesto de partida (II) en esta invención puede ser

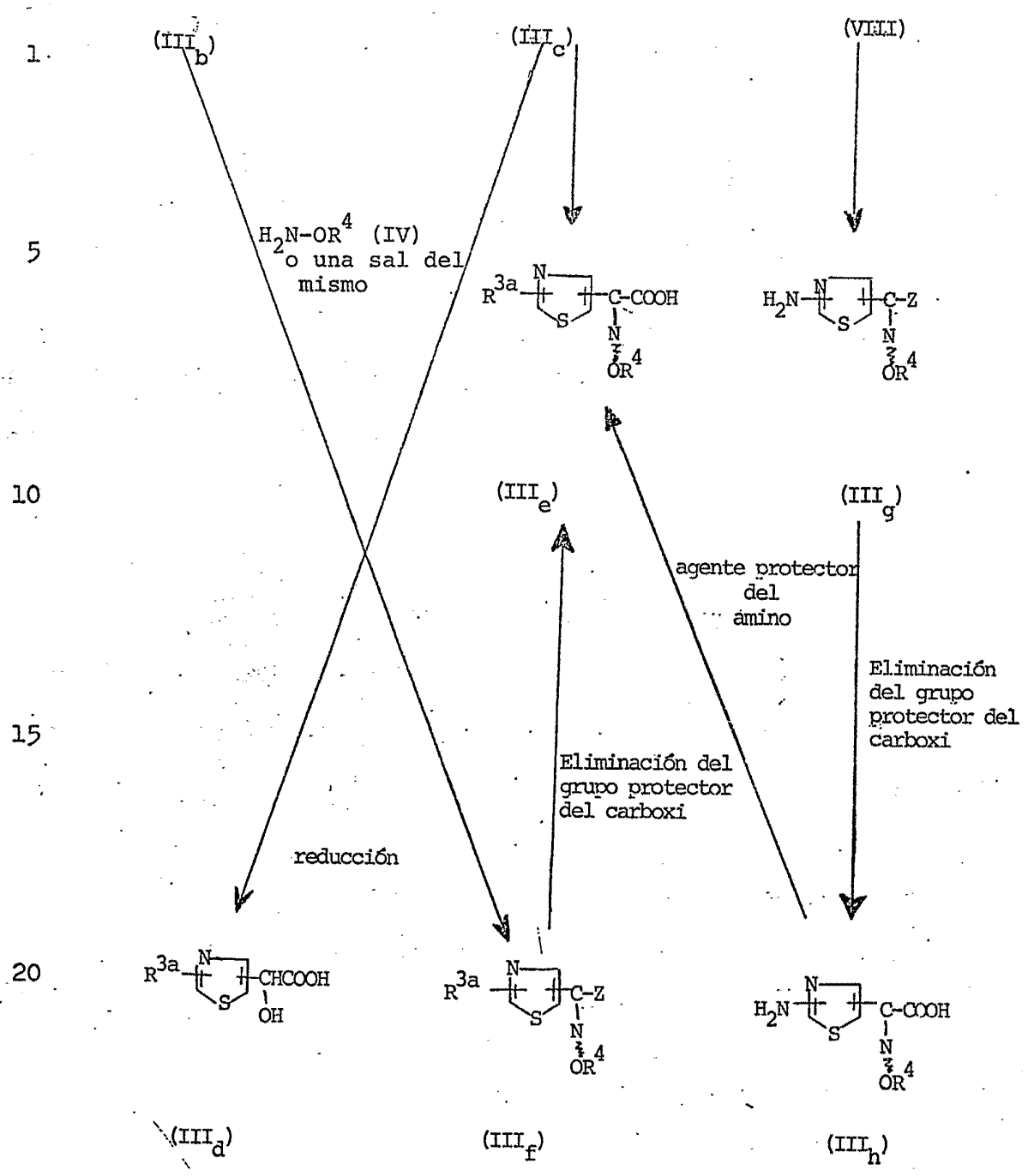
1 preparado por los métodos descritos en la patente alemana
publicada nº 2.412.513.

Entre los compuestos de partida (III) y (V) de esta
invención, pueden prepararse compuestos nuevos por los pro-
cedimientos convencionales que están ilustrados en los si-
guientes esquemas.

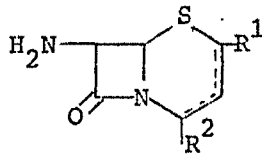


o su derivado reac-
tivo en el grupo
amino o una sal del
mismo





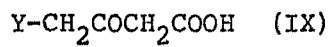
1



5

(II)

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

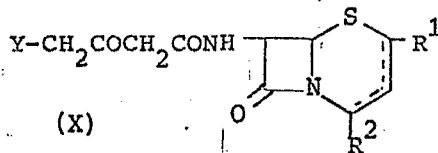


10

o su derivado reactivo
en el grupo carboxi

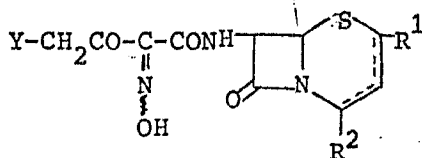


15



agente nitrosante

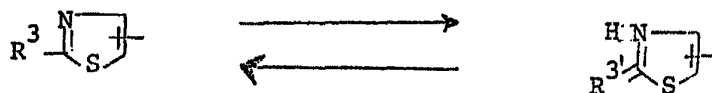
20



agente alquilante

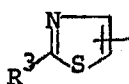
25

1 equilibrio:



5 donde R^3 y $R^{3'}$ 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 ambos isómeros tautoméricos son fácilmente convertibles uno
10 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:

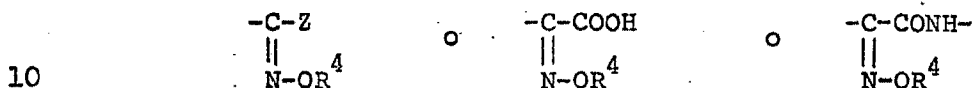
20



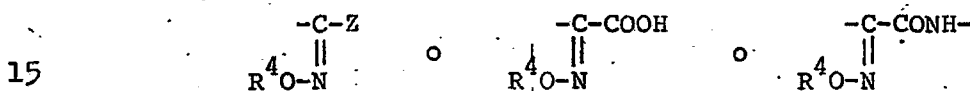
25

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 hidroximino 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 fórmulas:



y el término "isómero anti" se refiere al otro isómero geométrico con la estructura parcial representada por las siguientes fórmulas:



donde R^4 y Z son los definidos anteriormente.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I) adecuadas son las sales no tóxicas convencionales e incluyen las sales metálicas como las de metales alcalinos (v.g. sodio, potasio, etc) y metales alcalino-térreos (v.g. calcio, magnesio, etc), sales amónicas, sales de bases orgánicas (v.g. trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, díciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, etc), sales de ácidos orgánicos (v.g. acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc), sales de áci-

20

25

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 in-
vención dentro de su alcance.

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

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

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

1 lico, 2,2,2-tricloroetílico, etc); un éster alquenílico in-
ferior (v.g. éster vinílico, alílico, etc); un éster alquí-
nilico inferior (v.g. éster etínílico, propínílico, etc); un
5 éster aralquílico inferior que puede contener por lo menos
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-butilbencílico, etc); un éster arílico
que puede contener por lo menos un sustituyente adecuado
10 (v.g. éster fenílico, 4-clorofenílico, tolílico, t-butilfe-
nílico, xilílico, mesitílico, 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-bu-
toxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc);
alcanosulfónilo inferior (v.g. mesilo, etanosulfonilo, propa-
5 nosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc);
arensulfonilo (v.g. bencenosulfonilo, tosilo, etc); aroílo
(v.g. benzoílo, toluilo, naftoílo, ftaloílo, indancarboni-
lo, etc); aralcanoílo inferior (v.g. fenilacetilo, fenilpro-
pionilo, etc); aralcoxi(inferior)carbonilo (v.g. benciloxicar-
bonilo, 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 ejem-
15 plos adecuados los grupos mono (di o tri)halo-alcanoílo infe-
rior (v.g. trifluoracetilo, etc).

Los radicales alquilenos inferiores adecuados en los tér-
minos "hidroxi-alquilenos(inferior)", "hidroxiimino-alquilenos-
(inferior)" y "alcoxi(inferior)-imino-alquilenos(inferior)"
20 pueden ser metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetra-
metileno y similares.

El radical alcoxi inferior adecuado en el término
"alcoxi(inferior)-imino-alquilenos(inferior)" puede ser meto-
xi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi
25 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 silílico formado por reacción del compuesto (II) con un compuesto silílico 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, $\{(\text{CH}_3)_2\overset{\ddagger}{\text{N}}=\text{CH}-\}$, 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-
nílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-qui-
nolílico, etc) o ésteres con un compuesto N-hidroxiado (v.g.
N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hi-
5 droxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-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'-diciclohexilcarbodiimida, 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), pentameten-ceten-N-ciclo-
25 hexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina, etoxiacetileno,
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-sulfofenil)iso-
kaxolio, cloruro de (clorometilen)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, cicloalquilide-

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 eli-
10 minar. 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 ftalofilo.

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 alcoxycarbonilo 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. oxiclورو 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, 15
20 1,4-diaza-biciclo{2.2.2}octano, 1,8-diaza-biciclo{5.4.0}undeceno-7 o similares.

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

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-
10 do o calentando y la reacción se efectúa preferiblemente en
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.

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 hidroxilo o derivados reactivos del mismo.

15 Un ejemplo adecuado del derivado reactivo del grupo hidroxilo 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.

 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.

5 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.

10 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.

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

20 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-

25

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".

5 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 con el compuesto (III) o sus derivados reactivos en el grupo carboxi.

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

10 Esta reacción de oxidación se lleva a cabo por 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.

25 El compuesto de partida (IIIc) puede ser preparado sometiendo el compuesto (IIIb) a una reacción de eliminación 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, unguentos 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 pivaloiloximetilo (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

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 hidrocloreuro 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 misma temperatura y durante 30 minutos con refrigeración externa. La mezcla se vierte en agua fría y después la capa orgánica se separa de la misma. La capa orgánica se lava tres veces con 8 ml cada vez de ácido clorhídrico 2N y dos veces con 10 ml de agua, sucesivamente, se seca sobre sulfato magnésico y después se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se pulveriza en éter diisopropílico, 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. $78-83^{\circ}\text{C}$ (desc.).

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

Espectro RMN(CDCl_3 , δ):

20 1,54 (3H, d, J = 7 Hz)
3,65 (1H, m)
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)
 9,13 (1H, d, J=8Hz)

20 (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-
25 15°C y después la mezcla se agita durante una hora a la

1 misma temperatura. Después la mezcla de reacción se vierte
te 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-car
5 boxilato de 2,2,2-tricloroetilo (una mezcla de isómeros
sin y anti) (2,0 g), p.f. 76-80°C (desc).

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-bromobuti-
ramido)-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

15

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
moles de diazometano en éter dietílico, agitando y enfriando
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-
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.).

20

25

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

Espectro RMN(d₆-dimetilsulfóxido, δ):

1 1,46 (3H, d, J = 7.2Hz)
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

15

20

25

(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 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, 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 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
5 pués se seca para dar otros 78,5 g del mismo compuesto.

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
15
20
25
(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 -
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 -
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
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 (Na_2CO_3 , 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-bromoacetato 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 reunen 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 amoniaco 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
lo (isómero sin), que puede ser representado como 2-metoxi-
imino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetato de etilo -
(isómero sin), en 12 ml de una solución acuosa 1N de hidró-
10 xido sódico y la mezcla se agita durante 15 horas a la tem-
peratura ambiente. Se ajusta la mezcla de reacción a pH 7,0
con ácido clorhídrico al 10 % y el etanol se destila a pre-
sión reducida. La solución acuosa residual se lava con ace-
tato de etilo, se ajusta a pH 2,8 con ácido clorhídrico al
15 10 % y se agita y se enfría con hielo para precipitar cris-
tales. Estos últimos se recogen por filtración, se lavan con
acetona y se recristalizan en etanol para dar 1,1 g de agu-
jas incoloras de ácido 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)
acético (isómero sin), que puede ser representado como áci-
do 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acético
20 (isómero sin).

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(d_6 -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 oxiclорuro 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-
20 do a 3-5°C y la mezcla se agita durante 40 minutos a la misma
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-trifluoracetila
minotiazol-4-il)acetamido -3-cefem-4-carboxílico (isómero
25 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(d₆-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 oxiclورو 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
agrega enfriando entre -50 y -45°C y agitando sobre una so-
25 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
durante una hora entre -45 y -40°C y después la mezcla
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- $\{2-(2\text{-for}$
milaminotiazol-4-il)glioxilamido $\}$ -3-cefem-4-carboxílico,
que puede ser representado como ácido 2-metil-7- $\{2-(2\text{-for}$
milimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)glioxilamido $\}$ -3-cefem-4-
20 carboxílico, p.f. $210-215^{\circ}\text{C}$ (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)

25

- 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 oxiclóruro 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 -
5 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
10 (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
15 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
20 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
25 2 con ácido clorhídrico, 2N y después se separa la capa de acetato de etilo. La capa acuosa residual se extrae de nuevo

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 (d₆-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)

25 8,50 (1H, s).

De forma similar se obtienen los siguientes com-

1 puestas:

- 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, anchó)
- 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. (d_6 -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)
- 7,35 (1H, s)
- 25 8,45 (1H, s)
 9,55 (1H, d, J = 8Hz)

EJEMPLO 5

1 Se enfría a 5°C una suspensión de 26 g de ácido 2-metoxi-
mino-2-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin), que puede ser
representado como ácido 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotia-
5 zol-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
oxicloruro 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
10 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 oxicloruro
de fósforo, agitando y enfriando con hielo. Se agita la mezcla
durante 15 minutos a la misma temperatura y se añaden gota a
15 gota a la misma, a igual temperatura, 10,6 g de dimetilformami-
da. La mezcla se agita durante 40 minutos a la misma temperatu-
ra 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 só-
dico y 400 ml de agua se añaden 300 ml de acetona y la mezcla
20 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
25 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-trifluoracetilmetilaminotiazol-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-amino-
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 oxiclорuro 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-aninotiazol-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)glio
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)

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
15
ácido 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), 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 5,10 (1H, d, J = 5 Hz)
 5,84 (1H, d, J = 5 Hz)
 6,54 (1H, d, J = 6 Hz)
 6,72 (1H, s).

5 De forma similar se obtienen los siguientes com-
puestos:

- 10 1) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-amino-
 tiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico, que pue-
 de ser representado como hidrocioruro de ácido 2-metil-
 7- { 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetami-
 do } -3-cefem-4-carboxílico, p.f. > 250°C
- 15 2) 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetami-
 do } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2,-tricloroetilo (isó-
 mero sin), que puede ser representado como 2-metil-7-
 { 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetami-
 do } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isó-
 mero sin), p.f. 128-149°C (desc.),
- 20 3) 2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)aceta-
 mido } -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)ace-
 tamido } -3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
 (isómero sin), p.f. 175-178°C (desc.).
- 25 4) p-nitrobenzil-2-metil-7- { 2-hidroxiimino-2-(2-aminotia-
 zol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato (isómero sin),

1 que puede representarse como polvo p-nitrobenzil 2-metil-7-
{ 2-hidroxiimino-2-(2-imino 2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato (isómero sin)

5) 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).

6) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-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 = 6Hz)

1,47 (3H, d, J = 6Hz)

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

20 4,25 (2H, q, J = 6Hz)

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

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

6,60 (1H, d, J = 6Hz)

6,97 (1H, s)

25 9,82 (1H, d, J = 8Hz)

- 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-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (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)

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

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

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

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm^{-1}

12) 2-metil-7- {2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }
15 -3-cefem-4-carboxilato de hexanoiloximetilo (isómero sin), que puede representarse como 2-metil-7- {2-hexiloxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3340, 3200 (ancho), 3150 (ancho), 1790 (ancho)

1750 - 1790, 1680, 1630 cm^{-1}

EJEMPLO 9

A una suspensión de 3,80 g de hidrocloreuro de ácido
25 2-metil-7- {2-(2-aminotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representado como hidrocloreuro

1 de ácido 2-metil-7- $\left\{ 2-(2\text{-imino-}2,3\text{-dihidrotiazol-}4\text{-il) glioxilamido} \right\}$ -3-cefem-4-carboxílico, en 70 ml de metanol se añaden 18,8 ml de una solución acuosa IN de hidróxido sódico, agitando y enfriando con hielo. A la mezcla se añaden 0,13 g de borohidruro sódico a lo largo de 20 minutos mientras se
5 enfria con hielo y se agita y después la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. Una vez 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 ácido clorhídrico
10 al 10 % y después se filtra. El filtrado se somete 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 una solución acuosa al 10 % de alcohol isopropílico. Se recogen los eluatos
15 que contienen el compuesto deseado y después se liofilizan para producir 1,80 g de un polvo amarillo pálido. Al polvo se añaden 10 ml de metanol 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
20 después la columna se eluye con metanol. Se recogen los eluatos que contienen el compuesto deseado y después se destila el disolvente a presión reducida. El residuo se lava con acetato de etilo y después se seca para dar 1,10 g de hidrocloreuro de ácido 2-metil-7- $\left\{ 2\text{-hidroxi-}2-(2\text{-aminotiazol-}4\text{-il) acetamido} \right\}$ -3-cefem-4-carboxílico, que puede ser representa-
25

1 do como hidrocórruro de ácido 2-metil-7-{ 2-hidroxi-2-(2-imino
-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico,
p.f. > 250°C.

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

5 Espectro RMN (d₆-dimetilsulfóxido, δ):
1,48 (3H, d, J = 8 Hz, 2-CH₃)
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)
10 $\begin{array}{c} | \\ \text{O}- \end{array}$
5,78 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz, 7-H)
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-CONH)
15 (total : 1H).

EJEMPLO 10

A una suspensión de 792 mg de ácido 2-metil-7-{ 2-
(2-formilaminotiazol-4-il)glioxilamido } -3-cefem-4-carboxí-
lítico, que puede ser representada como ácido 2-metil-7-{ 2-(2-
20 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 hidro-
cloruro de O-metilhidroxilamina y la mezcla se agita durante
25 2 horas a 48-50°C. Después de enfriar la mezcla de reacción,

1 se añaden 10 ml de una solución acuosa saturada de bicarbo-
nato sódico y 15 ml de acetato de etilo para disolver el ma-
terial insoluble precipitado. Se separa la capa acuosa, se
lava con acetato de etilo, se ajusta a pH 1 con ácido clor-
hídrico 2N y después se extrae con acetato de etilo. El ex-
5 tracto 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 die-
tílico, se recoge por filtración y después se seca para dar
10 505 mg 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-
mino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido} -3-
cefem-4-carboxílico (isómero sin). Este compuesto se recrís-
taliza en metanol para dar cristales blancos del compuesto
15 deseado puro.

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

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

1,44 (3H, d, J = 7 Hz)
20 3,50-4,00 (1H, m)
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)
25 7,41 (1H, s)

1 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-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido} -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p.f. > 241°C
- 5 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.).
- 10

EJEMPLO 11

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-tricloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti) en 10 ml de etanol se añaden 0,068 g de tiourea y la mezcla se agita durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Al residuo se añade acetato de etilo y agua con agitación y la capa de acetato 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 secan sobre sulfato magnésico y después se concentran. El residuo se pulveriza en éter dietílico, se recoge por filtra-

15

20

25

1 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-
5 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} .

Espectro RMN (d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

10 1,45 (3H, d, J = 7 Hz)
3,94 (1H, m)
5,06 (2H, s)
5,20 (1H, d, J = 5 Hz)
5,94 (1H, dd, J = 5 y 9 Hz)
15 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:

20 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-
25

1 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} .

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

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)

10 5,97 (1H, dd, J = 4,5 y 9 Hz)

6,73 (1H, s)

6,76 (1H, d, J = 7 Hz)

7,74 (2H, d, J = 9 Hz)

8,29 (2H, d, J = 9 Hz)

15 9,59 (1H, d, J = 9 Hz)

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-hi
droxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)-aceta
20 mido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

EJEMPLO 12

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-tri
cloroetilo (una mezcla de isómeros sin y anti) y 10 ml de et
25 nol se añaden 0,12 g de tiourea y la mezcla se agita durante

1 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
5 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-
10 (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-
15 -tricloroetilo (isómero sin). Este compuesto se somete a 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 secan sobre sulfato magnésico y después se concentran a presión reducida. El residuo se pulveriza en éter dietílico,
20 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.),

25

Espectro IR(Nujol): 3100-3500, 1785,

1735, 1675, 1620, 1530, 1280, 1218, 710 cm^{-1} .

1

Espectro RMN(d_6 -dimetilsulfóxido, δ):

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

3,82 (3H, s)

3,92 (1H, m)

5

5,05 (2H, s)

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

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

6,73 (1H, s)

10

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

7,10 (2H, s ancho)

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

De forma similar se obtienen los siguientes compuestos:

15

1) 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-metoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) p.f. 174-204°C (desc.).

20

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 (isóme

25

1 ro sin), p.f. > 241°C

3) 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-carbo-
5 xilato de pivaloiloximetilo (isómero sin), p.f. 165-170°C
(desc.).

4) ácido 2-metil-7- { 2-etoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)-
acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede
representarse como ácido 2-metil-7- { 2-etoxiimino-2-(2-for-
10 milimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carbo-
xilico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 3240, 3190, 1775, 1700, 1650, 1620 cm⁻¹

5) ácido 2-metil-7- { 2-isopropoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-
15 4-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), 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).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3480, 3300, 3180, 1780, 1740, 1700, 1660 cm⁻¹

6) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-etoxiimino-2-(2-aminotia-
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)acetami-
25 do } -3-carboxílico (isómero sin).

1 Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm^{-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-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido $\}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1780, 1670, 1600 cm^{-1}

- 8) ácido 2-metil-7- $\{$ 2-propoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)-acetamido $\}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede representarse como ácido 2-metil-7- $\{$ 2-propoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido $\}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)-

10

Espectro I.R. (Nujol)

15 3450, 3300, 3050, 1780, 1730, 1690, 1660 cm^{-1}

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

20

Espectro I.R. (Nujol)

3330, 3080, 1780, 1670 cm^{-1}

- 10) ácido 2-metil-7- $\{$ 2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido $\}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede representarse como ácido 2-metil-7- $\{$ 2-hexiloxiimino-2-(2-imino-

25

I no-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm^{-1}

5 11) ácido 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)-acetamido }-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin); que puede representarse como ácido 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3270, 3180, 1790, 1700, 1655 cm^{-1}

15 12) 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxilato de hexanoiloximetilo (isómero sin), que puede representarse como 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxilato de hexanoiloximetilo (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3340, 3200 (ancho), 3150 (ancho), 1790 (ancho),
1750 - 1790, 1680, 1630 cm^{-1}

EJEMPLO 13

20 A una solución de 125 mg 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-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), en 5 ml de dioxano se añade go-

25

1 ta a gota una solución 0,1 M de diazometano en éter dietí-
lico hasta que desaparece el compuesto de partida. Después
de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se pulveri-
za en éter dietílico se recoge por filtración y después se
seca para dar 110 mg de un polvo pardo de 2-metil-7-{2-me-
5 toxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-car-
boxilato 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.),

10 De forma similar se obtiene el siguiente compues-
to:

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

EJEMPLO 14

20 A una solución de 0,1 g de 2-metil-7-{2-metoxiimi-
no-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo (isómero sin), que puede ser represen-
tado como 2-metil-7-{2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidro-
tiazol -4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-
25 tricloroetilo(isómero sin), en 2 ml de tetrahidrofurano y

1 0,25 ml de ácido acético glacial se añaden 0,1 g de cinc
en polvo de una sola vez, agitando y manteniendo la tem-
peratura por debajo de 25°C en un baño de hielo y después
la mezcla se agita durante una hora a la temperatura am-
biente. A continuación se añaden a la mezcla de reacción
5 0,1 g de cinc en polvo y la mezcla se agita durante una
hora a la misma temperatura. Se filtra la mezcla de reac-
ción y la materia insoluble se lava con una pequeña canti-
dad de tetrahidrofurano. Después se combinan el filtrado
y las aguas de lavado y se destilan los disolventes. Al
10 residuo se añade una solución acuosa al 5 % de bicarbona-
to sódico y acetato de etilo de manera que el pH de la ca-
pa acuosa llega a 7-8 y la mezcla se filtra y después se
separa la capa acuosa. Esta última se ajusta a pH 2-3 con
15 ácido clorhídrico 2N y después se concentra ligeramente.
La capa acuosa así obtenida se somete a cromatografía en
columna (resina de adsorción no iónica, Diaion HP 20 pre-
parada por Mitsubishi Chemical Industries) y la columna se
lava con agua y después se eluye con metanol al 20 % y me-
tanol al 40 % sucesivamente. Los eluatos que contienen el
20 compuesto deseado se recogen y después se liofilizan para
dar 0,015 g de un polvo blanco de ácido 2-metil-7-{ 2-me-
toxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-car-
boxílico (isómero sin), que puede ser representado como
25 ácido 2-metil-7-{ 2-metoxiimino-2-(2-imino-2,3-dihidrotia-

1 zol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
p.f. 230-235°C (desc.).

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
(isómero sin), que puede ser representado como áci-
do 2-metil-7- { 2-metoxiimino-2-(2-formilimino-2,3-
dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxí-
lico(isómero sin), p.f. 174-204°C (desc.),

10 2) hidrocioruro de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-
aminotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxíli-
co, que puede ser representado como hidrocioruro
de ácido 2-metil-7- { 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-di-
hidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxíli-
co, p.f. >250°C.

15 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).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1625 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-dimetilsulfóxido, δ):

ppm. 1,42 (3H, d, J = 6,8 Hz)

25 3,54-3,94 (1H, m)

- 1 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)
9,44 (1H, d, J = 8Hz)

5 4) ácido 2-metil-7-{ 2-etoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-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).

10 Espectro I.R. (Nujol)
3350, 3240, 3190, 1775, 1700, 1650, 1620 cm⁻¹

5) ácido 2-metil-7-{ 2-isopropoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), 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

6) hidrocioruro de ácido 2-metil-7-{ 2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-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).

20 Espectro I.R. (Nujol)
25 3350, 1790, 1730, 1670, 1630 cm⁻¹

- 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-(2-
imino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxí-
lico (isómero sin).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1780, 1670, 1600 cm^{-1}

- 8) ácido 2-metil-7-{ 2-propoxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-
il)-acetamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que
puede representarse como ácido 2-metil-7-{ 2-propoxiimino-2-(2-
10 formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-
carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 3050, 1780, 1730, 1690, 1660 cm^{-1}

- 9) ácido 2-metil-7-{ 2-propoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)ace-
15 tamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede re-
presentarse como ácido 2-metil-7-{ 2-propoxiimino-2-(2-imino-
2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3330, 3080, 1780, 1670 cm^{-1}

- 10) ácido 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-ace-
tamido } -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede re-
presentarse como ácido 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-imi-
25 no-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin).

1

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 3200, 1780, 1670, 1630 cm^{-1}

11)

ácido 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-formilaminotiazol-4-il)-acetamido }-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), que puede representarse como ácido 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-formilimino-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

Espectro I.R. (Nujol)

3270, 3180, 1790, 1700, 1655 cm^{-1}

EJEMPLO 15

10

A una suspensión de 4,8 g 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) en 48 ml de agua se añade gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico 1N a una velocidad tal que el pH de la mezcla no pasa de 7. Se filtra la mezcla y después se liofiliza para dar 4,8 g de 2-metil-7-{ 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }-3-cefem-4-carboxilato sódico (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 sódico (isómero sin), p.f. $> 250^{\circ}\text{C}$. Este compuesto se suspende en 20 ml de dimetilformamida seca y a la suspensión se añaden 2,30 g de pivalato de yodome-

15

20

25

1 tilo con intensa agitación y refrigeración a 3-5°C y después
la mezcla se agita durante 20 minutos a la misma temperatura.
La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de 60 ml de ace-
tato de etilo y 10 ml de agua de hielo y se sacude bien la
mezcla. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con una
5 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una so-
lución acuosa saturada de cloruro sódico, sucesivamente. Des-
pués la capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato magné-
sico y el acetato de etilo se destila a presión reducida. El
aceite residual se pulveriza en 25 ml de éter dietílico, se
10 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-ce-
fem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (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 de
15 pivaloiloximetilo (isómero sin), p.f. 165-170°C (desc.),

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

Espectro RMN (d₆-dimetilsulfóxido, δ):

1,18 (9H, s)
20 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)
25 6,76-6,88 (1H, s)

1 9,65 (1H, d ancho, J = 8 Hz).

En forma similar se obtuvo el siguiente compuesto.
2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido }
-3-cefem-4-carboxilato de hexanoiloximetilo (isómero sin), que
puede representarse como 2-metil-7-{ 2-hexiloxiimino-2-(2-imino-
5 no-2,3-dihidrotiazol-4-il)acetamido } -3-cefem-4-carboxilato de
hexanoiloximetilo (isómero sin).

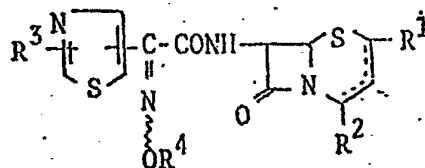
Espectro I.R. (Nujol)

3340, 3200 (ancho), 3150 (ancho), 1790 (ancho),
1750 - 1790, 1680, 1630 cm^{-1}

10 En resumen, la patente de invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

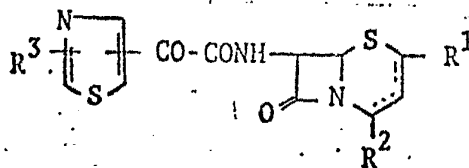
1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
compuestos de ácidos 2-alkil(inferior)-2 ó 3-cefem-4-carboxí-
15 licos-7-sustituídos de fórmula:



20 donde R¹ es alquilo inferior, R² es carboxi o un grupo carboxi
protegido, R³ es amino o un grupo amino protegido y R⁴ es hi-
drógeno o alquilo inferior, o una sal del mismo cuyo procedi-
miento se caracteriza porque comprende hacer reaccionar un com-
puesto de fórmula:

25

1



5

donde R¹, R² y R³ son cada uno como se definen anteriormente, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula: H₂N OR⁴, donde R⁴ es como se define anteriormente, o una sal del mismo, y opcionalmente, cuando los grupos amino y/o carboxi están protegidos, eliminar los grupos protectores y, si se desea, esterificar el grupo carboxi libre.

10

2. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS DE ACIDOS 2-ALQUIL(INFERIOR)-2 ó 3 CEFEM-4-CARBOXILICOS-7-SUSTITUIDOS.

15

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

Madrid, 13 junio 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written over the typed name and 'P.P.'.

20

25