

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	470782	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		14 JUN 1978	

20 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

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

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
108101/76	8.9.76	Japón

77 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	460.124

74 TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE 2-(SIN)-HIDROXIL MINO-ACETAMIDA"

71 SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

Mitsuo Numata, Isao Minamida y Susumu Tsushima

73 TITULAR (ES)

75 REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 69.218)

BAD ORIGINAL

1 género Pseudomonas, son resistentes a las cefalosporinas
(Warren E. Wick, Cefalosporinas y penicilinas; Chemistry
and Biology, Cap. 11, editado por E. H. Flynn, Academic
Press, 1972). Por lo tanto, aún se continúa la investiga
5 ción de nuevas cefalosporinas clínicamente aplicables a
estos microorganismos patógenos.

En estas circunstancias, en la presente invención
se ha seguido creando un enorme número de nuevos derivados
de cefalosporinas, y examinando sus propiedades farmacéuti
cas. Ahora se ha logrado sintetizar los derivados anterio
10 res [I] de cefalosporina, sus sales y ésteres, y se ha en
contrado que esos compuestos son inhibitorios contra una
gran variedad de bacterias, incluyendo bacterias Gram-positi
vas y bacterias Gram-negativas.

Particularmente, las características beneficio
15 sas de la actividad antimicrobiana de los compuestos de
esta invención son como siguen. Un grupo preferido de com
puestos de esta invención, no sólo muestra una actividad
prácticamente suficiente contra bacterias Gram-positivas,
incluyendo el Staphylococcus aureus, sino también muestran
20 actividad contra un amplio espectro de bacterias Gram-nega
tivas, incluyendo el Escherichia coli, Klebsiella pneumo
nias, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii,
Proteus rettgeri, Citrobacter freundii, Enterobacter
cloacae y Serratia marcescens. Estas características supe
25 riores son más pronunciadas en su actividad contra los mu
tantes de las bacterias antes citadas que tienen beta-lac
tamasa (cefalosporinasa).

Haciendo referencia a la fórmula [I], Y es hi
30 drógeno, hidroxilo, un aciloxi, carbamoiloxi, un amonio

1 cuaternario y un toheterociclo que contiene nitrógeno.

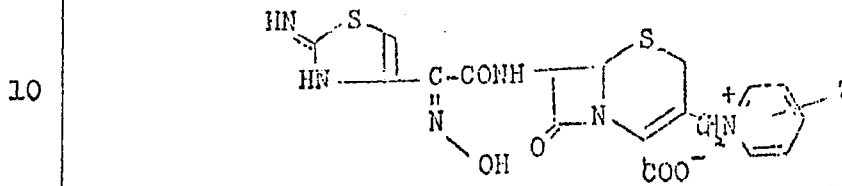
El aciloxi es preferiblemente un grupo de fórmula
 -OT, donde T puede ser, por ejemplo, un grupo carbonilo ali-
 fático o aromático que tiene de 2 a 10 átomos de carbono,
 tales como acetilo, propionilo, benzoílo, etc, o grupos aci-
 5 lo reactivos tales como los citados en las Solicitudes de
 patente Alemanas, abiertas a inspección pública (OLS) -
 2607064 y 2619243. Los grupos acilo reactivos incluyen, en-
 tre otros, 3-oxobutirilo, mandelilo, 3-carboxipropionilo,
 2-carboxibenzoílo, 2-(N-carbetoxicarbamoil)-benzoílo, 2-
 10 -(N-carbetoxisulfamoil)benzoílo y 2-carboxi-3-(ó 6)-nitro-
 benzoílo. Aunque tales grupos acilo reactivos no contribu-
 yen a la actividad antimicrobiana tanto como el grupo ace-
 tilo, son altamente reactivos para el agua, una amina co-
 rrespondiente al amonio cuaternario, o un tiol heterocí-
 15 clico que contiene nitrógeno.

El amonio cuaternario puede ser un piridinio sus-
 tituído de fórmula general



25 \square donde Z es hidrógeno, un alcoholo de uno a cuatro átomos
 de carbono (por ej. metilo), carbamoílo, carboxi, sulfo o
 un alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. meto-
 xi), que incluye piridinio, un piridinio sustituído por
 carbamoílo (por ej. 3-carbamoilpiridinio, 4-carbamoilpiri-
 dinio, etc), un piridinio sustituído por sulfo (por ej. 4-
 30 -sulfopiridinio, etc), un piridinio alcoholado (por ej. 3-
 -metilpiridinio, 4-metilpiridinio), un carboxipiridinio

1 (por ej. 3-carboxipiridinio, 4-carboxipiridinio, etc). El
 amonio cuaternario puede ser quinoleinio, picolinio, luti-
 dicio, etc. Una clase preferida del amonio cuaternario es
 un piridinio que puede estar sustituido por carbamoilo en
 la posición 4 sobre el anillo de piridinio. Cuando el com-
 5 puesto de la presente invención contiene un grupo amonio
 cuaternario, puede tomar una estructura de betaina, por
 ejemplo:



donde Z tiene el mismo significado definido anteriormente.

15 El grupo tiorheterocíclico que contiene nitrógeno
 representado por Y puede ser un grupo de fórmula -S-Het,
 donde Het es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que
 contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, y que opcio-
 nalmente contiene además un átomo de oxígeno o azufre, y
 20 dicho grupo heterocíclico tiene opcionalmente uno o dos
 sustituyentes. Como tales grupos heterocíclicos pueden ci-
 tarse los grupos heterocíclicos de seis miembros que inclu-
 yen un átomo de nitrógeno solamente (por ej. piridilo, N-
 -oxopiridilo), los grupos heterocíclicos de seis miembros
 25 que incluyen dos átomos de nitrógeno (por ej. pirimidilo,
 piridazinilo, N-oxopiridazinilo), los grupos heterocíclici-
 cos de cinco miembros que incluyen dos átomos de nitrógeno
 (por ej. pirazolilo, imidazolilo, etc) los grupos hetero-
 30 cíclicos de cinco miembros que incluyen un átomo de nitró-

1 geno y un átomo de azufre (por ej. tiazolilo), grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre (por ej. 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo), los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen
5 dos átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno (por ej. 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo), los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen tres átomos de nitrógeno (por ej. 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), y los grupos heterocíclicos de cinco miembros que incluyen cuatro átomos de nitrógeno (por ej. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo). Tales grupos heterocíclicos pueden tener, preferiblemente, uno o dos sustituyentes sobre el anillo heterocíclico. El sustituyente es, por ejemplo, un alcohol de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, etc); un halogenoalcohol de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. trifluorometilo); un alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc); halógeno (por ej. cloro, bromo, etc); hidroxilo; mercapto; amino; carboxilo; carbamoilo; un radical de fórmula $-X-Z^1$ donde X es un alcohol de uno a cuatro átomos de carbono y Z^1 es hidroxilo, mercapto, amino, un mono- o dialcoholamino cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. dimetilamino, monoetilamino, etc), guanilo, carboxilo, sulfo, carbamoilo, un alcocarbonilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), un mono- o di-alcoholcarbamoilo cuyo alcohol tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. N,N-dimetilcarbamoilo),
30

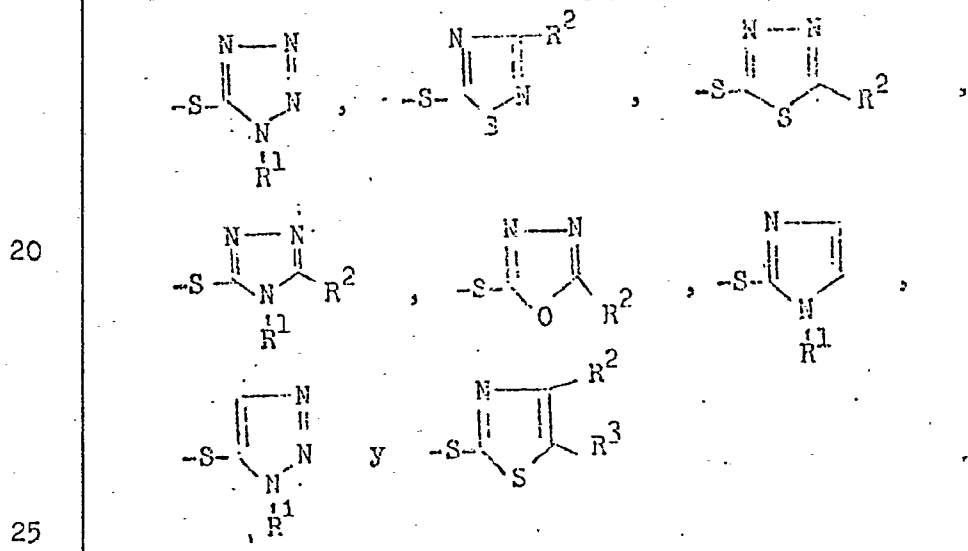
1 un alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxi, etoxi, n-propoxi), un alcoholtilio cuyo alcoholilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metiltio), un alcoholilsulfonilo cuyo alcoholilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metilsulfonilo) o un alcoholilcarbonilo cuyo alcoholilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. acetilo, n-propionilo); un radical de fórmula $-S-Z^2$, donde Z^2 es un alcoholilo de uno a cuatro átomos de carbono, o el radical antes definido $-X-Z^1$; o un radical de fórmula $-N \begin{matrix} Z^3 \\ \diagdown \\ Z^4 \end{matrix}$ donde Z^3 y Z^4 son individualmente un alcoholilo de uno a cuatro átomos de carbono, el radical $-X-Z^1$ antes definido, un alcóxicarbonilo cuyo alcóxilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. metoxicarbonilo), un alcoholilcarbonilo cuyo alcoholilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. acetilo), carbamoilo o un mono- o di-alcoholilcarbamoilo cuyo alcoholilo tiene de uno a cuatro átomos de carbono (por ej. N,N-dimetilcarbamoilo), etc.

Así pues, el sustituyente de fórmula $-X-Z^1$ sobre el grupo heterocíclico (Het) incluye carboximetilo, carbamoilmetilo, un mono- o di-alcohol(C_{1-4})carbamoilmetilo (por ej. N,N-dimetilcarbamoilmetilo), hidroxialcoholilo (C_{1-4}) (por ej. hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo), un alcoholilo(C_{1-4})-carboniloxi-alcoholilo (C_{1-4}) (por ej. acetoximetilo, 2-acetoxietilo), un alcoxi(C_{1-4})carbonilmetilo (por ej. metoxicarbonilmetilo), metiltiommetilo, metilsulfonilmetilo, aminoetilo, un mono- o di-alcohol(C_{1-4})-amino-alcoholilo (C_{1-4}) (por ej. N,N-dimetilaminoetilo, N-metilaminoetilo, N,N-dimetilaminoetilo), guanilmetilo, guaniletilo, etc. El sustituyente de fórmula $-S-Z^2$ sobre el grupo heterocíclico (Het)

1 incluye metiltio, 2-hidroxiethyltio, 2-acetoxiethyltio, carboximetiltio, un alcoxi (C₁₋₄) carbonilmetiltio (por ej. metoxicarbonilmetiltio), carbamoilmetiltio, N,N-dimetilcarbamoiltio, acetilmetiltio, 2-sulfoethyltio, etc.

5 El sustituyente de fórmula $-N \begin{matrix} R^3 \\ \diagdown \\ R^4 \end{matrix}$ sobre el grupo heterocíclico (Het) incluye un mono- o di-alcohol(C₁₋₄) amino (por ej. metilamino), un sulfoalcohol(C₁₋₄) amino (por ej. 2-sulfoetilamino), un hidroxialcoholo(C₁₋₄) amino (por ej. 2-hidroxietilamino), un mono- o di-alcohol(C₁₋₄) amino-alcohol(C₁₋₄) amino (por ej. 2-dimetilaminoetilamino),
 10 un alcohol(C₁₋₄) carbonilamino (por ej. acetilamino), 2-dimetilaminoacetilamino, un alcoxi(C₁₋₄) carbonilamino (por ej. metoxicarbonilamino), etc.

15 La clase importante de los grupos tioheterocíclicos que contienen nitrógeno representados por Y se muestra en las fórmulas



donde R¹ es hidrógeno o un radical de fórmula -(CH₂)_nP
 [en la que n es un número entero de 1 a 3, y P es hidrógeno, hidroxilo, un alcoxi(C₁₋₄), un alcohol(C₁₋₄)tio, un radical de fórmula -COOR⁴ (en la que R⁴ es hidrógeno o un

1 alcoholo de C_{1-4}), un radical de fórmula $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{matrix}$ (en la
 que R^5 y R^6 son individualmente hidrógeno o un alcoholo de
 (C₁₋₄) o un radical de fórmula $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{matrix}$ (en la que R^5 y R^6
 tienen los mismos significados definidos antes) 7, y R^2 y
 5 R^3 son individualmente hidrógeno, amino, carbamoilo, un ra-
 dical de fórmula $-\text{NHCOOR}^7$ (donde R^7 es un alcoholo de C_{1-4}),
 un radical de fórmula $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ (donde n es un número en-
 tero de 1 a 3 y Q es carboxilo, hidroxil, hidrógeno o sul-
 fo) o un radical de fórmula $-(\text{CH}_2)_n\text{P}$ (donde n y P tienen
 los mismos significados definidos anteriormente). En lo di-
 10 cho anteriormente, "alcoholo(C₁₋₄)" y "alcoxi(C₁₋₄)" signi-
 fican "alcoholo de uno a cuatro átomos de carbono" y "alco-
 xi de uno a cuatro átomos de carbono", respectivamente. Es-
 to se aplica también en adelante.

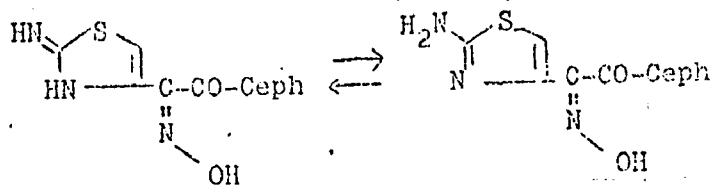
15 La clase interesante del sustituyente Y es hidró-
 geno, acetoxi, carbamoiloxi, o la clase importante antes
 citada de los grupos tiorheterocíclicos que contienen nitró-
 geno.

20 La clase más preferida del sustituyente Y es ace-
 toxi, carbamoiloxi, 1,2,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en
 3, 1,3,4-oxadiazol-5-iltio sustituido en 2, imidazol-2-il-
 tio sustituido en 1, 3H-tetrazol-5-iltio sustituido en 1;
 1,3,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 2; 1,2,4-triazol-5-
 -iltio disustituido en 3,4; ó tiazol-2-iltio sustituido en
 4, siendo el sustituyente metilo, carboximetilo, hidroxil-
 25 metilo, hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-N,N-dimetilamino-
 etilo, metoximetilo o etoxicarbonilmetilo, siendo iguales
 o diferentes los dos sustituyentes del 1,2,4-triazol-5-il-
 tio disustituido en 3,4. Para el fin de combatir las bacte-
 30 rias, el compuesto [I.7] puede emplearse en forma de compues

1 to de ión anfótero (ión positivo y negativo) libre, o en
otras formas, tales como sales farmacéuticamente aceptables,
por ej. las sales de cationes no tóxicos, como sodio, pota
sio, etc; las sales de aminoácidos básicos, tales como ar
ginina, ornitina, lisina, histidina, etc; las sales de po
5 lihidroxialcoholaminas, tales como N-metilglucamina, dieta
nolamina, trietanolamina, trishidroximetilaminotrishidro
ximetilaminometano, etc; las sales de los ácidos inorgáni
cos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido
nitríco, ácido fosfórico, etc; y las sales de ácidos orgá
nicos (por ej. ácido oxálico, ácido fumárico, ácido tartá
10 rico, etc). El compuesto [I] o su sal antes citada puede
emplearse en forma de derivados de éster biológicamente ac
tivos en la función 4-carboxilo, derivados de éster que
contribuirán a un nivel en sangre elevado y una mayor du
15 ración de su eficacia. Como éster útil para el fin ante
rior, puede citarse el grupo que consta de un éster de al
coxi(C₁₋₄)metilo, un éster alcoxi(C₁₋₄)etilo, un éster de
alcohol(C₁₋₄)tiometilo, un éster de alcohol(C₁₋₄)carbonil
oximetilo, o un éster de alcoxi(C₁₋₄)carboniloxialcoholo
20 (por ej. alcoxi(C₁₋₄)carboniloximetilo, etc). Más concre
tamente, el éster incluye éster de metoxietilo, éster de
etoximetilo, éster de isopropoximetilo, éster de α-meto
xietilo, éster de α-etoxietilo, éster de etiltiometilo,
éster de isopropiltiometilo, éster de pivalciloximetilo,
25 éster de alfa-acetoxibutilo, y éster de l-(etoxicarbonilo
xi)etilo, etc.

Los compuestos de esta invención pueden asumir
un par de formas tautómeras por medio de la tautomeriza
30 ción que se muestra a continuación.

1

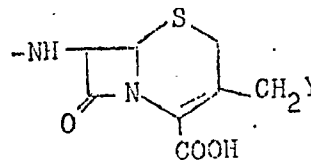


5

(Forma de tiazolina)

(Forma de tiazol)

(donde Ceph significa



10

donde Y tiene el significado definido antes)

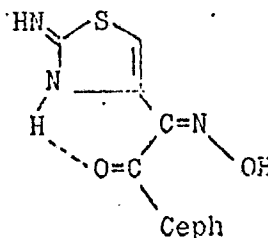
El modo de existencia de este tipo de compuestos ha sido estudiado por muchos investigadores y la bibliografía se refiere a la forma de tiazolina en varios casos [G. J. Kruger y G. Gafner, Acta Cryst. B 27, 326 (1971); y J. M. Vandebelt y L. Doub, J. Am. Chem. Soc. 66, 1633 (1944)] y la forma de tiazol en otros casos [L.M. Werbel, Chem & Ind. (1966), 1634].

15

20

Sin embargo, con base en las varias determinaciones, se cree que los compuestos de esta invención asumen predominantemente la forma de tiazolina, ya que esta forma particular está estabilizada por una contribución del enlace de hidrógeno mostrado en la fórmula siguiente

25



30

08068

1 /donde el símbolo Ceph tiene el significado definido antes/.

No obstante, como ocurre en cualquier relación en equilibrio de este tipo, el equilibrio anterior puede desplazarse hacia cualquier lado como respuesta a las diversas condiciones en las que los compuestos de esta invención pueden colocarse, tales como el pH y la polaridad del disolvente, la temperatura, las clases de sustituyentes y otros parámetros. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden denominarse por cualquiera de estos sistemas alternativos o sus correspondientes nomenclaturas. Sin embargo, en esta memoria y en las reivindicaciones anexas, todos los compuestos de la invención se designan por sus formas de tiazolina. Ha de considerarse que esta invención comprende todos los tatómeros anteriores.

15 Los compuestos de esta invención son activos contra bacterias Gram-positivas, así como contra bacterias Gram-negativas, como se ha dicho anteriormente. Pueden administrarse con seguridad, ya que son medicamentos de cefalosporinas, en forma de polvos o en forma de disolución, suspensión, unguento y otras formas de dosificación, formuladas con excipientes vehículos o soportes fisiológicamente aceptables, de modo convencional. Tales soportes, vehículos o excipientes incluyen el agua, disolución salina fisiológica para disolución o inyección, y almidón o lactosa para polvos. Entre ellos, se prefiere la disolución salina fisiológica.

25
30 Los compuestos de esta invención pueden emplearse, por ejemplo, como medicamentos seguros para la prevención o terapéutica de las enfermedades infecciosas causadas por bacterias, incluyendo las enfermedades con formación de

1 pústulas, infecciones del tracto respiratorio, infecciones
de los conductos biliares, infecciones intestinales, infec-
ciones del tracto unirario y las infecciones gineco-obsté-
tricas. Los pacientes a recibir la administración incluyen
los seres humanos y otros animales de sangre caliente, in-
5 cluyendo ratas, ratones, perros, caballos, etc.

Para la terapia de las enfermedades anteriores,
por ejemplo las infecciones del tracto unirario, los com-
puestos ilustrativos siguientes, entre otros productos fi-
nales de esta invención, se administran preferiblemente,
10 por vía intramuscular o intravenosa, a un nivel de dosifi-
cación diaria de alrededor de 1 a 20 mg por kg de peso cor-
poral en el caso de seres humanos adultos, en tres o cua-
tro dosis por día divididas:

7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -
15 -3-metil-3-cefem-4-carboxilato de sodio;

7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido $\overline{7}$ -3-
-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);

7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -3-
-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero
20 sin);

7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -
-3-(1-metiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de
sodio (isómero sin);

ácido 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-aceta-
25 mido $\overline{7}$ -3- $\overline{1}$ -(2,N,N-dimetilaminoetil)tetrazol-5-il $\overline{7}$ tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin);

7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -
-3- $\overline{1}$ -(3-N,N-dimetilaminopropil)tetrazol-5-il $\overline{7}$ tiometil-3-
30 -cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);

- 1 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(1-carbamoilmetiltetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbo
xilato de sodio (isómero sin);
- 5 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3- $\sqrt{1}$ -(2-hidroxietyl)tetrazol-5-il7tiometil-3-cefem-4-car
boxilato de sodio (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato
de sodio (isómero sin);
- 10 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbo
xilato de sodio (isómero sin);
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-aceta
mido7-3- $\sqrt{2}$ -N,N-dimetilaminoetyl)-1,3,4-tiadiazol-5-il7tio
metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin);
- 15 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimido-acetamido7-
-3-(2-hidroximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-
-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(2-N,N-dimetilcarbamoilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiome
20 til-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxietyl)tio-1,3,4-tiadiazol-5-il7tiometil-3-
-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
25 -3-(2-carboximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxilato disódico (isómero sin);
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-aceta
mido7-3-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-
30 -4-carboxílico (isómero sin);

- 1 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(1,2,3-triazol-4-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de
sodio (isómero sin);
- 5 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxi-
lato de sodio (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(3,4-dimetil-1,2,4-triazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxilato de sodio (isómero sin);
- 10 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(3-hidroximetil-4-metil-1,2,4-triazol-5-il)-tiometil-3-
cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)tiometil-4-cefem-4-carbo-
xilato de sodio (isómero sin);
- 15 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(4-carboximetiltiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxi-
lato disódico (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(2-metoximetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tiometil-3-cefem-
20 -4-carboxilato (isómero sin);
- 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-4-cefem-
-4-carboxilato de sodio (isómero sin);
- 25 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido7-
-3-(2-etoxicarbonilmetil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-
cefem-4-carboxilato (isómero sin).

Teniendo en cuenta sus propiedades antibacteria-
nas, los compuestos de esta invención pueden usarse como
30 agente antiinfeccioso o como desinfectante para eliminar

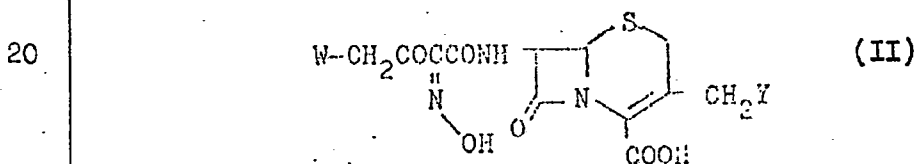
1 bacterias, incluyendo las bacterias citadas antes o que se mencionan más adelante, de los instrumentos quirúrgicos o de las salas de hospitales.

Por ejemplo, los instrumentos quirúrgicos se ponen durante 2 días en una disolución acuosa que contiene
5 1000 ug/ml de cualquier compuesto de esta invención con el fin antedicho.

En cuanto a las propiedades antibacterianas, el compuesto [I] y su sal tienen actividad antibacteriana superior a la del éster del compuesto [I] como tal. Sin embargo, el éster se hidroliza, por ejemplo en el tejido vivo del paciente, y el éster se convierte en el compuesto [I] o su sal.

El compuesto [I] de esta invención, o una sal o un éster del mismo farmacéuticamente aceptables, se producen por procedimientos que son convencionales per se.

El compuesto [I], o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se producen por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula



25 donde W es cloro o bromo e Y tiene el mismo significado de finido anteriormente, o una sal o un éster del mismo, con tiourea.

La sal de los compuestos (II) incluye una sal de adición de ácido (por ej. sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, etc) en la función
30 básica del compuesto (II), y la sal de adición de base (por
08068

1 ej. sal de sodio, sal de potasio, sal de piridina, sal de trietilamina, etc) en la función ácida del compuesto (II). Los ésteres de los compuestos (II) son los que corresponden a los ésteres antes citados de los compuestos [I].

5 La cantidad de tioureas con relación al compuesto [II], o una sal o un éster del mismo, es de 1,0 a 5,0 moles por mol del compuesto [II], su sal o su éster. La reacción se efectúa normalmente mezclando el compuesto [II], su sal o su éster, con tiourea, a una temperatura de desde 0 a 80°C. La reacción se efectúa preferiblemente
10 en un disolvente. Deseablemente, el disolvente es uno que no interfiera con la reacción. Preferiblemente, se emplea con ventaja uno de los llamados disolventes apróticos polares, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, hexametilfosforamida, etc., o
15 una mezcla de ellos. El tiempo de reacción varía con la clase de material de partida, la temperatura de reacción, la clase de disolvente, u otras condiciones de reacción. Sin embargo, la reacción se hace completa en un tiempo comprendido entre 0,5 horas y 3 días.

20 Cuando el producto final [I] se obtiene en forma de ácido libre, puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable por un procedimiento convencional per se.

25 Cuando el producto final de la presente invención se obtiene en forma de una sal, puede convertirse en la forma libre o en cualquier otra sal por un procedimiento muy conocido per se.

30 Cuando el producto final de la presente invención se obtiene en forma de ácido carboxílico libre o su sal en la posición 4, puede esterificarse según medios con

1 convencionales, habiéndose definido antes con detalle la clase de éster. Más concretamente, el éster se produce por un método que comprende hacer reaccionar un compuesto [I], o una sal o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de fórmula

5



en la que R^{10} es un radical de éster, o un derivado reactivo del mismo. La clase de sal del compuesto [I] incluye la del compuesto [II], y la clase de derivado reactivo del compuesto [I] es la misma que la del compuesto [V]. El derivado reactivo del compuesto [VI] incluye un compuesto de fórmula Hal-R^{10} [VI'], en la que Hal es halógeno y R^{10} es un alcoxi(C_{1-4})metilo, un alcoxi(C_{1-4})etilo, un alcohol(C_{1-4})tíometilo, un alcohol(C_{1-4})carboniloximetilo, 15 o un alcoxi(C_{1-4})carboniloxialcoholo(C_{1-4}). Los ejemplos de estos grupos se han citado con detalle anteriormente con referencia al compuesto [I].

20 El símbolo Hal significa cloro, flúor, bromo o yodo, y es preferiblemente yodo o bromo.

Así, son ejemplos del compuesto de fórmula [VI'] el cloruro de metoximetilo, cloruro de metiltíometilo, acetato de clorometilo, acetato de bromometilo, pivalato de bromometilo, pivalato de yodometilo, etoxicarbonato de yodometilo, etc. 25

30 Cuando el compuesto de partida [I] se usa en forma de ácido carboxílico libre en la posición 4, es preferible efectuar la reacción en presencia de una base. Son ejemplos de la base las bases inorgánicas, tales como bi-

1 carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc, y una base orgánica, tal como dicitclohexilamina, morfolina, N-etilanilina, N,N-dietilanilina, N-metilmorfolina, piridina, trietilamina, etc.

5 La reacción puede efectuarse en un disolvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, cloroformo, dimetilsulfóxido, éter dietílico, tetrahidrofuranc, acetona, metil-etil-cetona, anhídrido sulfúrico líquido. Entre ellas se prefieren
10 la dimetilformamida, acetona, el acetonitrilo y el anhídrido sulfúrico líquido.

La proporción de la base es usualmente de un equivalente con respecto al compuesto de partida $[I]$ o su sal.

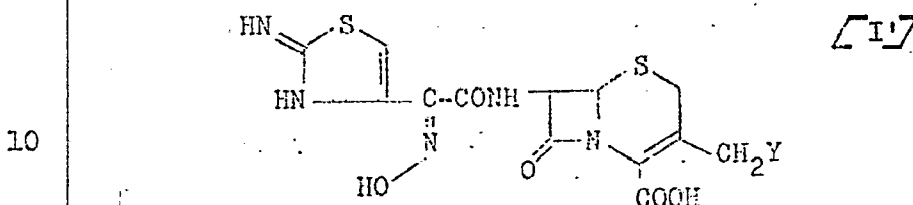
15 La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de entre -20 y $+20^{\circ}\text{C}$. Cuando se usa como disolvente anhídrido sulfúrico líquido, la temperatura de reacción está preferiblemente en un intervalo de desde -20°C a -10°C .

20 El tiempo de reacción varía con la clase de materiales de partida, la temperatura de reacción, la clase de disolvente, etc., pero usualmente está en el intervalo de 10 minutos a 120 horas.

Después de cualquiera de las reacciones que producen los compuestos de la presente invención, el compuesto deseado se aísla de la mezcla de reacción según procedimientos conocidos per se. El compuesto de la presente invención puede purificarse de modo conocido. Son ejemplos de estos procedimientos la extracción, la concentración,
25 ajuste de pH, cristalización, recristalización, cromato-
30

1 -grafía, etc.

El compuesto $\boxed{\text{I}}$, o una sal o éster del mismo de esta invención, tiene un grupo hidroxilo en la configuración sin con relación al grupo acetamido (es decir -CONH-) en la posición 7. Sin embargo, hay casos en que la formación del compuesto $\boxed{\text{I}}$ va acompañada de la formación del isómero anti de fórmula



donde Y tiene el mismo significado definido anteriormente, o una sal o éster correspondiente del mismo, incluso aunque sólo se use el correspondiente compuesto de partida isomérico de forma sin. Pero en el método que comprende la reacción entre (1) el compuesto $\boxed{\text{II}}$, o una sal o éster del mismo, y (2) tiourea, cuando el material de partida $\boxed{\text{II}}$ o una sal o éster de los mismos es un isómero sin sustancialmente puro, el rendimiento de isómero anti $\boxed{\text{I}'}$ no excede del 10% del compuesto $\boxed{\text{I}}$.

20

Naturalmente, cuando se emplea un compuesto de partida isómero $\boxed{\text{II}}$ de forma sin en combinación con el correspondiente compuesto isómero anti, la mezcla de reacción contiene el compuesto $\boxed{\text{I}}$ y el $\boxed{\text{I}'}$ (es decir es una mezcla isómera de sin y anti). Naturalmente, éste es también el caso en que se emplea una sal o éster del compuesto $\boxed{\text{II}}$ como material de partida. El isómero sin $\boxed{\text{I}}$ pretendido, o una sal o éster del mismo, se separa o aísla

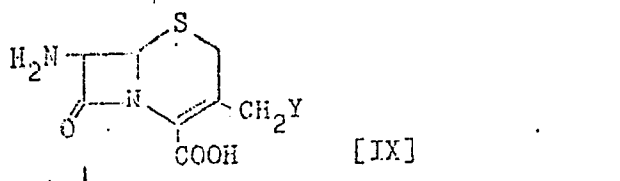
25

30

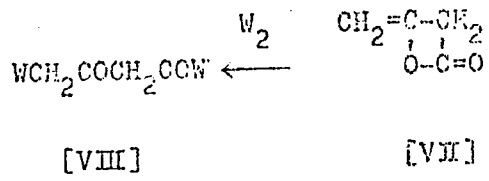
1 fácilmente por métodos bien conocidos, tales como cromato-
grafía, cristalización fraccionada, etc.

El compuesto [II], o una sal o éster del mismo,
se produce por medio del siguiente esquema, por los méto-
dos descritos en la Solicitud de patente Japonesa, abierta
5 a inspección pública, N.º 95293/1975, N.º 11093/1975, y N.º
56487/1976, ó la Solicitud de patente Japonesa N.º 1274/1976,
o cualquier método similar a cualquiera de éstos, por ejem-
plo

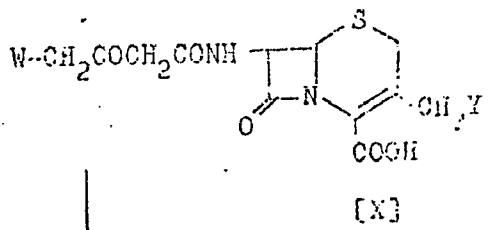
10



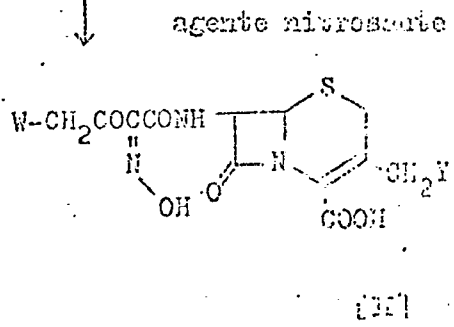
15



20



25



30

1 (donde cada uno de los símbolos W e Y tiene el mismo significado definido antes).

En primer lugar, se hace reaccionar bromo o cloro representados por W_2 con diceteno, por ej. de fórmula [VII], siendo la proporción de bromo o cloro equimolar con relación al diceteno. Después, el compuesto [VIII] así producido se hace reaccionar con el compuesto [IX] o una sal o éster del mismo, de modo conocido per se para producir el compuesto [X], o una sal o éster del mismo. El compuesto [IX], o una sal o éster del mismo, puede producirse por cualquier método conocido, por ejemplo por el método descrito en la solicitud de patente japonesa, abierta a inspección pública, nº 11782/1976, en la solicitud de Patente Alemana, abierta a inspección pública, nº -- P 2607064 y nº P 2619243, o cualquier otro método similar a éstos. Así pues, el compuesto [IX], o una sal o éster del mismo, pueden obtenerse convirtiendo el sustituyente en posición 3 de un ácido 7-acilamino-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico, ó ácido 7-acilamino-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico, o una sal o éster del mismo, en un grupo $-CH_2Y$ deseado, y separando después el grupo 7-acilo, o, alternativamente, sometiendo directamente un ácido 7-amino-3-aciloximetil activado-3-cefem-4-carboxílico (del que el grupo aciloxi activado se ha descrito antes), o una sal del mismo, a una sustitución nucleófila con agua, una amina correspondiente al amonio cuaternario, o el tiol heterocíclico que contiene nitrógeno.

Después, el compuesto [X], o una sal o éster del mismo, se hace reaccionar con un agente nitrosante para obtener el compuesto [II], o una sal o éster del mismo.

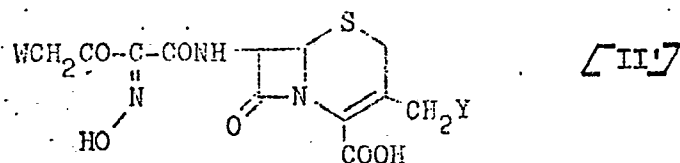
1 En cuanto a la sal del compuesto [X] , por ejemplo, cuando
hay presente un grupo básico en el sustituyente Y del com-
puesto [X] (por ej. cuando Y es 1-(2-N,N-dimetilaminoamino
5 etil)-1H-tetrazol-5-iltio), el compuesto [X] puede hacer-
se reaccionar como sal de ácido en esa función básica, por
ejemplo la sal de un ácido mineral (por ej. ácido clorhí-
drico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) o la sal de un
ácido orgánico (por ej. ácido oxálico o ácido p-toluensul-
fónico). Si hay presente un grupo fuertemente ácido en el
10 sustituyente Y del compuesto [X] (por ej. si Y es 2-(2-
-sulfoetilamino)-1,3,4-tiadiazol-5-iltio), el compuesto
 [X] puede hacerse reaccionar como sal inorgánica u orgá-
nica en esa función ácida, por ej. la sal de un metal alcali-
lino o un metal alcalinotérreo (por ej. litio, sodio o po-
tasio) o una sal de base orgánica (por ej. sal de trietil-
15 amina).

Como dicho agente nitrosante, normalmente puede
emplearse un agente tal como ácido nitroso, ésteres de áci-
do nitroso tales como nitrito de metilo, nitrito de etilo,
nitrito de amilo, etc, y cloruro de nitrosilo, por ejemplo.
20 Puede usarse ácido nitroso producido en el sistema de reac-
ción por reacción de un nitrito de metal alcalino con un
ácido, por ej. ácido clorhídrico o ácido acético.

La reacción de nitrosación, es decir la reacción
entre el compuesto [X] , o una sal o éster del mismo, y el
25 agente nitrosante, se efectúa preferiblemente en un disol-
vente. Puede emplearse cualquier disolvente que no inter-
fiera con la reacción. Normalmente se emplean dioxano, ace-
tonitrilo, tetrahidrofurano, agua ácido acético, o una mez-
30 cla apropiada de tales disolventes. Esta reacción se acele-

1 ra en presencia de un ácido. Lo más conveniente es que este ácido sea ácido clorhídrico o ácido acético. La cantidad del ácido es de un mol o más por mol del compuesto [I]. Normalmente, es preferible efectuar la reacción de nitrosación a temperatura ambiente (25-35°C) o con enfriamiento o ligero calentamiento. Así pues, la reacción se efectúa a una temperatura de entre -20°C y 50°C.

5 Por medio de esta reacción de nitrosación, puede obtenerse con alta eficiencia el compuesto de hidroxima [II], que tiene una configuración sin con relación al grupo acilamido. En ciertas circunstancias se obtiene un estereoisómero que tiene una configuración anti como la mostrada por la fórmula [II'], en cantidad algo menor, juntamente con el compuesto [II] antedicho, pero en muchos casos el rendimiento del estereoisómero [II'] no excede del 10 por ciento de la cantidad de [I].



donde los símbolos usados tienen los significados antes definidos.

Esta es una característica particularmente ventajosa de esta invención, que se refiere a la producción de un compuesto [I] que tiene una configuración sin como el compuesto [II]. El compuesto [II] así obtenido puede aislarse y purificarse por procedimientos convencionales, tales como extracción con disolvente, ajuste de pH, transferencia de fases, cristalización, recristalización, cro-

1 matografía, etc.

El tiol heterocíclico que contiene nitrógeno (por
ej. el compuesto antes citado de fórmula HS-Het, donde Het
tiene el mismo significado definido anteriormente) puede
producirse 1) por los métodos conocidos per se descritos,
5 por ejemplo, en el capítulo 5 de "Heterocyclic Chemistry"
(A.R. Katritzky y J.M. Lagowsky, John Wiley and Sons,
1960), el capítulo 1 de Heterocyclic Compounds, Vol 8 (R.C.
Elderfield, John Wiley and Sons, 1967), Advances in -
Heterocyclic Chemistry, Vol 9 (A.R. Katritzky y J. A.
10 Boulton, Academic Press, 1968, pags 165 a 209, y Dai Yuki
Kagaku (Munio Kotake (ed), Asakura Shoten, Vol 15, o por
métodos similares a estos conocidos, ó 2) sometiendo cual
quier tiol heterocíclico que contiene nitrógeno, tanto si
es conocido como si se produce por cualquiera de los mé-
15 todos 1) conocidos, a una reacción o reacciones de modifi-
cación química conocida per se de cualquier grupo o grupos
funcionales distintos del grupo tiol.

La presente invención se ilustra con más deta-
lle a continuación por medio de ejemplos, pero ha de en-
20 tenderse que los ejemplos no tienen otro fin que el de
ilustrar, y no han de considerarse como limitaciones de la
invención, y que puede recurrirse a muchas variaciones sin
apartarse del espíritu y objeto de la invención.

Los tantos por ciento son todos en peso, excep-
25 to si se indica específicamente otra cosa. Los espectros
de RMN dados en los ejemplos se midieron usando un espec-
trómetro Varian modelo XL-100A (100 MHz) ó T-60 (60 MHz)
con tetrametilsilano como referencia interna o externa, y
30 todos los valores de δ son en ppm. El símbolo $\underline{\delta}$ signifi-

1 ca un singlete, d un doblete, dd un doblete doble, t un triplete, q un cuartete, m un multiplete, y J una constante de copulación.

Experimento

5 En las tablas que se dan a continuación se exponen las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de algunos compuestos [I] típicos de esta invención, obtenidas en los ejemplos prácticos contra varias bacterias, en comparación con los datos de CIM semejantes sobre algunas de las cefalosporinas disponibles hasta ahora en el comercio y aceptadas clínicamente (por ej. The New England Journal of Medicine, 294, 24, (1976) y Journal of Pharmaceutical Science 64 1399 (1975), es decir

15 Cefalotin [7-(2-tienilacetamido)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio];

Cefalopiridina [betaína de ácido 7-(2-tienilacetamido)-3-(1-piridil)metil-3-cefem-4-carboxílico], y

20 Cefazolin [7-(1H-tetrazol-1-il)acetamido-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio].

Las eficiencias terapéuticas de varios compuestos [I] representativos de esta invención y de la cefalopiridina en ratones infectados se indican también en las tablas.

(a) Concentraciones inhibitorias mínimas (Tablas 1 y 2)

25 Método: dilución en serie en agar

Medio: TSA

Tamaño de inoculum: 10^7 /ml.

TABLA 1

Compuesto de ensayo	Bacterias Gram-positivas		Bacterias Gram-negativas						
	Staphylococcus aureus 209 P	Staphylococcus aureus 1840	Escherichia coli NCTC 10-2	Escherichia coli O-111	Escherichia coli 9-7	Klebsiella pneumoniae 32	Klebsiella pneumoniae CH-3035	Serratia marcescens IFO 12548	Serratia marcescens TW24
Cephalotim	0,20	0,39	12,5	3,13	100	1,56	12,5	>100	>100
Cephaloridina	0,05	0,39	3,13	1,56	100	1,56	12,5	>100	>100
Cefazolin	0,39	1,56	1,56	1,56	50	1,56	6,25	>100	>100
Ejemplo 5	0,39	0,39	0,024	≤0,012	0,39	≤0,012	0,05	6,25	1,56
Ejemplo 19	0,78	0,78	0,05	0,024	0,39	0,024	0,05	12,5	1,56

08068

1
5
10
15
20
25
30

TABLA 2

Compuestos de ensayo	Bacterias Gram-negativas							
	Proteus vulgaris IFO 3988	Proteus mirabilis GN4359	Proteus morganii IFC3168	Proteus rettgeri TM338	Proteus rettgeri GN4713	Enterobacter cloacae TM1282	Citrobacter freundii GN99	Citrobacter freundii GN1706
Cephalothin	1,56	3,13	>100	1,56	>100	>100	25	>100
Cephaloridina	6,25	6,25	>100	1,56	>100	>100	50	>100
Cefazolin	3,13	6,25	100	0,2	100	>100	12,5	>100
Ejemplo 5	0,05	0,05	0,20	≤0,012	0,024	6,25	0,05	0,10
Ejemplo 19	0,10	0,05	0,39	0,012	0,024	12,5	0,05	0,10

1 (b) Efectos terapéuticos en ratones infectados (Tablas 3 y 4)

Animal de ensayo: ratón macho, ICR/SIC

Se empleó un grupo de cinco animales por medicamento

Vía de infección: intraperitoneal

5 Bacteria infecciosa: Escherichia coli 0-111

Período de observación: 7 días

Método de administración: El compuesto de ensayo (1 mg, 10 mg, 100 mg ó 200 mg) se disolvió en una disolución salina estéril (100 ml), y 0,2 ml de la disolución se administraron por vía subcutánea, en una sóla dosis, inmediatamente después de la infección. Se administraron diluciones a la mitad de cada disolución a cinco grupos de 5 ratones cada uno.

15 TABLA 3

Compuesto de ensayo	Vía de administración	DE ₅₀ , mg/kg
Ejemplo 5	subc.	0,033
Cefaloridina	subc.	2,60

20 Ejemplo 1

Producción de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico. (isómero sin).

25 Mientras una disolución de 3,7 g de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 37 ml de ácido acético se agitaba enfriando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de 0,953 g de nitrito de

1 sodio en 4 ml de agua. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas más. La mezcla de reacción se agitó con 100 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y 200 ml de acetato de etilo, y la capa orgánica se tomó, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. Se añadió 5 éter etílico al residuo y la mezcla se agitó. Los polvos resultantes se recuperaron por filtración. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,34 g del compuesto buscado.

10 IR (KBr, cm^{-1}): 1770, 1695, 1660

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

2,02 (s, 3- CH_3), 3,46(ABq, $J=19$ Hz, 2- CH_2), 4,59(s, BrCH_2^-), 5,08(d, $J=5$ Hz, 6-H), 5,69(dd, $J=5$ & 8Hz, 7-H), 9,22(d, $J=8$ Hz, CONH), 13,07(s, =NOH)

15 Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_6\text{S}$: C 35,48; H 2,98; N 10,34

Encontrado C 34,91; H 3,25; N 10,14

Ejemplo 2

20 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido/7-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

En 1,2 ml de dimetilacetamida se disolvieron 0,122 g de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 0,03 g de tiourea, y la disolución mixta se agitó a temperatura ambiente 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó con 10 ml de éter etílico, y el fluido que sobrenadaba se eliminó por decantación, y después se añadieron 10 ml de 30

1 éter etílico. El procedimiento anterior se repitió dos ve-
ces. Los polvos resultantes se recogieron por filtración
y se disolvieron en 10 ml de carbonato de sodio al 5%. La
5 disolución se cromatografió en columna sobre resina de po-
liestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas) y gel de dextra-
no (Sephadex LH-20, Pharmacia) en el orden citado, efec-
tuándose el revelado con agua. Las fracciones que conte-
nían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron.
Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,09 g del com-
puesto buscado.

10 IR (KBr, cm^{-1}): 1760, 1590.

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO + D_2O , δ): 1,93(s, 3- CH_3), 3,25 (ABq,
J=18Hz, 2- CH_2), 4,96 (d,
J=5Hz, 6-H), 5,57 (d,
J=5Hz, 7-H), 6,71 (s,
15 5-H de tiazolina).

Análisis elemental: Calc. para $C_{13}H_{12}N_5O_5Na \cdot 3H_2O$:
C 33,99; H 3,95; N 15,24

Encontrado: C 34,24; H 4,15; N 15,13

20 Ejemplo 3

Producción de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-
-3-oxobutirilamino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin).

25 Mientras una mezcla de 22,4 g (57,4 mM) de áci-
do 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-acetoximetil-3-cefem-
-4-carboxílico y 200 ml de ácido acético se agitaba en-
friando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de
30 5,5 g (79,7 mM) de nitrito de sodio en 20 ml de agua, du-

1 rante un cuarto de hora. Se retiró el baño de hielo, y una
 vez que la mezcla hubo alcanzado la temperatura ambiente,
 se agitó durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le
 añadieron 600 ml de una disolución acuosa saturada de clo-
 5 ruro de sodio, y la mezcla se sometió a extracción cuatro
 veces con porciones de 250 ml de acetato de etilo. Los ex-
 tractos se reunieron, se lavaron con agua, se secaron y se
 concentraron bajo presión reducida. El procedimiento ante-
 rior produjo 14,31 g de cristales del compuesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1790

10 RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

2,05 (s, CH CO), 3,43 & 3,66(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH),
 4,70 & 5,02(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH₂), 4,80(s, ClCH₂),
 5,15(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,79(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 9,28
 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 13,17(s, =N-OH).

15 Análisis elemental: Calc. para C₁₄H₁₄ClN₃O₃S.H₂O:
 C 38,41; H 3,68; N 9,60

Encontrado: C 38,53; H 3,31; N 9,32

Ejemplo 4

20

Producción de clorhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-
 -4-tiazclin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-acetoximetil-
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

En 50 ml de dimetilacetamida se disolvieron 10,4
 g (24,9 mM) de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutiril
 amino)-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
 juntamente con 1,89 g de tiourea, y la disolución se agitó
 a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se
 separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo

30

1 se agitó con éter etílico. El líquido que sobrenadaba se
eliminó por decantación. Se añadió acetato de etilo al re-
siduo, y el líquido que sobrenadaba se desechó. Después, es-
te mezclado del residuo con éter etílico y con acetato de
5 etilo se efectuó sucesivamente cuatro veces. Los polvos re-
sultantes se recuperaron por filtración por succión y se
secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvo el com-
puesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1781

RMN (100 MHz, C_6 -DMSO, δ):

10 2,04(s, CH_3CO), 3,45 & 3,68 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2),
4,72 & 5,02(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,19(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),
5,79(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,88(s, tiazolina 5-H),
8,8(s, ancho, H_2N^+ & tiazolina NH), 9,64(d, $J=8\text{Hz}$, CONH),
12,41(s, ancho =N-OH).

15

Ejemplo 5

Producción de 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-
-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxila-
to de sodio. (isómero sin).

20

En 1 ml de dimetilacetamida se disolvieron 0,209
g de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-
-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamen-
te con 0,038 g de tiourea, y la disolución mixta se agitó
a temperatura ambiente 2,5 horas. Esta mezcla de reacción
25 se mezcló con 10 ml de acetato de etilo, con lo que se se-
paró un producto gomoso. El líquido que sobrenadaba se eli-
minó por decantación y el residuo se mezcló con 10 ml de
éster etílico. Los polvos resultantes se recogieron por

30

08068

1 - filtración, se disolvieron inmediatamente en una disolu-
 ción de 0,084 g de bicarbonato de sodio en 10 ml de agua,
 y se cromatografiaron sobre una columna de gel de dextrano
 (Sephadex LH-20, Pharmacia), efectuándose el revelado con
 agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se
 5 reunieron y se liofilizaron. Por el procedimiento anterior
 se obtuvieron 0,098 g del compuesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1765.

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

2,02(s, CH_3CO), 3,21 & 3,51(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,82
 10 & 5,04(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,66
 (dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,64(s, tiazolina 5-H), 7,11
 (s ancho, HN= & tiazolina NH), 9,35(d, $J=8\text{Hz}$, CONH),
 12,0(s, ancho, =N-OH)

15 RMN (100 MHz, D_2O , δ):

2,14(s, CH_3CO), 3,39 & 3,71(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,74
 & 4,94(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,25(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,86
 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

20 C 36,07; H 3,63; N 14,02

Encontrado: C 35,78; H 3,57; N 14,13

Ejemplo 6

25 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-
 -hidroxiimino-acetamido-7-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxi-
 lato de sodio (isómero sin).

En una disolución de 0,2 g de bicarbonato de so-
 dio en 4 ml de agua se disolvieron 0,619 g de clorhidrato
 30 de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-

1 -acetamido-7-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico. La diso-
lución se sometió a cromatografía en columna sobre gel de
dextrano (Sephadex LH-20, Pharmacia), efectuándose el re-
velado con agua. Las fracciones que contenían el producto
deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el procedimien-
5 to anterior se obtuvieron 0,42 g del compuesto buscado.

En su espectro de IR y de RMN, este compuesto es-
taba en buena concordancia con el producto obtenido en el
Ejemplo 5.

10

Ejemplo 7

Producción de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-
-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-acetoximetil-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin).

15

A una mezcla de 0,309 g de clorhidrato de ácido
7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-
-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) y 1
ml de ácido acético se le añadió una cantidad suficiente
de ácido clorhídrico 1N para disolver el primero completa-
20 mente. La disolución se sometió a cromatografía en columna
sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2, Rohm & Haas,
CO.), efectuándose el revelado con agua y etanol al 20% en
el orden citado. Las fracciones que contenían el producto
deseado se reunieron, se concentraron y se liofilizaron.
Por el procedimiento anterior se obtuvo el compuesto bus-
25 cado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1770.

RMN (100MHz, d_6 -DMSO, δ)

2,04(s, CH_3CO), 3,38 & 3,62(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2),

30

08068

- 1 4,72 & 5,00(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,13(d, J=5Hz, 6-H),
 5,78(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,67(s, tiazolina 5-H),
 7,04(s ancho, HN= & tiazolina NH), 9,37(d, J=8Hz, CONH),
 Análisis elemental: Calc. para C₁₅H₁₅N₅O₇S₂·1,5H₂O:
 C 38,46; H 3,87; N 14,95
 5 Encontrado: C 38,59; H 3,81; N 14,93

Ejemplo 8

10 Producción de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-
 -3-oxobutirilamino)-3-acetoximetil-3-cafein-4-carboxílico
 (isómero sin).

15 Mientras una mezcla de 4,5 g de ácido 7-(4-bromo-
 -3-oxobutirilamino)-3-acetoximetil-3-cafein-4-carboxílico
 y 10 ml de ácido acético se agitaba enfriando con hielo,
 se añadieron 0,76 g de nitrito de sodio. Se retiró el ba-
 ño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
 durante una hora. El ácido acético se separó por destila-
 20 ción bajo presión reducida, y se añadieron al residuo 200
 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. El pH de la mez-
 cla se ajustó a 2 con una cantidad suficiente de ácido fos-
 fórico, y se agitó fuertemente. Se tomó la capa orgánica,
 se lavó con agua, se secó y se concentró hasta sequedad.
 El residuo se agitó con una pequeña cantidad de acetato
 de etilo, y los polvos resultantes se recogieron por fil-
 25 tración. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 2,0
 g del compuesto buscado.

IR (KBr, cm⁻¹): 1790, 1710, 1655, 1550

RMN (100 MHz, d₆-DMSO, δ)

2,05(s, CH₃CO), 3,44 & 3,67(ABq, J=18Hz, 2-CH₂),

1 - 4,59(s, BrCH₂-), 4,70 & 5,02(ABq, J=13Hz, 3-CH₂),
 5,14(d, J=4,5Hz, 6-H), 5,79(dd, J=4,5 & 8,0Hz, 7-H),
 9,28(d, J=8Hz, CONH), 13,10(s, =N-OH).

Análisis elemental: Calc. para C₁₄H₁₄BrN₃O₈S :

C 36,22; H 3,04; N 8,82

5 Encontrado : C 37,36; H 3,14; N 8,82

Ejemplo 9

10 Producción de 7-2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-
 -hidroxiimino-acetamido-7-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxi-
 lato de sodio (isómero sin).

15 En 1 ml de dimetilacetamida se disolvieron 0,232
 g de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxi-imino-3-oxobutirilamino)-
 -3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) junta-
 mente con 0,038 g de tiourea, y la disolución mixta se agi-
 20 tó a temperatura ambiente 2,5 horas. La mezcla de reacción
 se mezcló con 10 ml de acetato de etilo, con lo que se se-
 paró un producto gomoso. El líquido que sobrenadaba se se-
 paró por decantación, y el residuo se mezcló con 10 ml de
 25 éter etílico. Los polvos resultantes se recogieron por
 filtración y se disolvieron inmediatamente en una disolu-
 ción de 0,084 g de bicarbonato de sodio en 10 ml de agua.
 La disolución se sometió a cromatografía en columna sobre
 gel de dextrano (Sephadex LH-20, Pharmacia), efectuándose
 el revelado con agua. Las fracciones que contenían el pro-
 ducto deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el pro-
 cedimiento anterior se obtuvieron 0,112 g del compuesto
 buscado.

30

En sus espectros de IR y RMN, estaba este produc

08068

1 to en concordancia con el obtenido en el Ejemplo 5.

Ejemplo 10

5 Producción de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 Mientras una disolución de 0,47 g (1 mM) de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(3-mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico en 2 ml de ácido acético se agitaba enfriando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de 0,1 g (1,5 mM) de nitrito de sodio en 0,2 ml de agua, en un período de una hora. La mezcla se agitó después a temperatura ambiente una hora. El ácido acético se separó por destilación bajo presión reducida, y se añadieron al residuo 50
15 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. La mezcla se agitó vigorosamente y la capa orgánica se tomó, se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó. El disolvente se separó después por evaporación, y, con adición de 30 ml de éter y 30 ml de éter de petróleo al residuo, se
20 frotó la pared del recipiente. Por este procedimiento se obtuvieron 0,29 g del compuesto buscado, en forma de polvos.

IR (KBr, cm^{-1}): 1780, 1741, 1715 (inflexión), 1675 (inflexión), 1640 (inflexión), 1540

25 FMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ)
3,24 (s ancho, 2- CH_2), 4,77 & 5,07 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2),
5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,18 (s, - CH -), 5,79 (dd, $J=5$ &
8Hz, 7-H), 7,3-7,5 (m, C_6H_5 -), 9,26 (d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-),
30 13,10 (s, =N-OH).

1

Ejemplo 11

Producción de clorhidrato de ácido 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

10

En 2 ml de dimetilacetamida se disolvieron 0,24 g (0,5 mM) de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 0,042 g (0,55 mM) de tiourea, y la disolución mixta se agitó a temperatura ambiente 2 horas. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida y se añadieron al residuo 60 ml. de acetato de etilo, y después se agitó. Los polvos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,26 g del compuesto buscado, en forma de polvos.

15

IR(KBr, cm^{-1}): 1776, 1741, 1672, 1631, 1536.

RMN (100 MHz, δ -DMSO, δ):

3,26(s ancho, $\overset{6}{2}\text{-CH}_2$), 4,78 & 5,08(ABq, J=13Hz, $\overset{6}{3}\text{-CH}_2$),

5,08(d, J=5Hz, 6-H), 5,18(s, $\overset{6}{\text{-CH-}}$), 5,78(dd, J=5 &

20

8Hz, 7-H), 6,86(s, tiazolina 5-H), 7,3-7,5(m,

$\overset{6}{\text{C H -}}$), 9,61(d, J=8Hz, CONH).

$\overset{6}{5}$

Ejemplo 12

25

Producción de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

Mientras una mezcla de 22,3 g de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 200 ml de ácido acético se agitaba

08068

1 enfriando con hielo, se añadió gota a gota una disolución
de 3,8 g de nitrito de sodio en 20 ml de agua durante un
período de 15 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento, y
la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.
Esta mezcla de reacción se diluyó con 600 ml de una disolu
5 ción acuosa saturada de cloruro de sodio, y se sometió a
extracción 4 veces con porciones de 250 ml de acetato de
etilo. Los extractos se reunieron, se lavaron con agua, se
secaron y se concentraron hasta sequedad bajo presión redu
cida. El residuo se agitó con 200 ml de éter etílico y los
10 polvos resultantes se recogieron por filtración. Por el pro
cedimiento anterior se obtuvieron 19,0 g del compuesto bus
cado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1785

PMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

15 3,57 & 3,79(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,94(s, tetrazol- CH_3),
4,20 & 4,37(ABq, $J=13\text{Hz}$ - CH_2), 4,73(s, ClCH_2),
5,13(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,78(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H),
9,28(d, $J=8\text{Hz}$, CONH)

20

Ejemplo 13

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-
-hidroxiimino-acetamino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

25

En 1 ml de dimetilacetamida se disolvieron 0,238
g de ácido 7-(4-cloro-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-
(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin), juntamente con 0,038 g de tiourea, y la di
solución mixta se agitó 2,5 horas a temperatura ambiente.

30

08068

1

La mezcla de reacción se mezcló con 10 ml de acetato de etilo, con lo que se separó una sustancia gomosa. El líquido que sobrenadaba se separó por decantación y el residuo se mezcló con 10 ml de éter etílico. Los polvos resultantes se recogieron por filtración, se disolvieron inmediatamente en una disolución de 0,084 g de bicarbonato de sodio en 10 ml de agua, y se cromatografiaron sobre una columna de gel de dextrano (Sephadex LH-20, Pharmacia), usando agua como disolvente de revelado. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,112 g del compuesto pretendido.

5

10

IR (KBr, cm^{-1}): 1763

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

15

3,41 & 3,66 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,93 (s, tetrazol- CH), 4,28 & 4,46 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{ Hz}$, 6-H), 5,77 (dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,64 (s, tiazolina 5-H), 7,12 (s ancho, HN= & tiazolina NH), 9,38 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,84 (s ancho, =NOH).

20

RMN (100MHz, D_2O , δ):

3,47 & 3,82 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,05 (s, tetrazol- CH_3), 4,08 & 4,34 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,22 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H).

25

Ejemplo 14

Producción de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

Mientras una mezcla de 3,43 g de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-

08068

1 -3-cefem-4-carboxílico y 24 ml de ácido acético se agitaba
enfriando con hielo, se añadió gota a gota una disolución de
0,532 g de nitrito de sodio en 2,5 ml de agua. La mezcla
se agitó durante 10 minutos, y después durante 1 hora a
5 temperatura ambiente una vez retirado el baño de hielo, y
la mezcla se agitó vigorosamente con 60 ml de una disolu-
ción saturada de agua y 100 ml de acetato de etilo. La ca-
pa orgánica se tomó, se lavó con una disolución acuosa sa-
turada de cloruro de sodio, se secó y se concentró bajo
presión reducida. El residuo se agitó con 100 ml de éter
10 etílico y se recogieron los polvos resultantes. Por el pro-
cedimiento anterior se obtuvieron 2,763 g del compuesto
buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 1780

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

15 3,57 & 3,79 (Aq, J=18Hz, 2- CH_2), 3,96(s, tetrazol-
 CH_3), 4,23 & 4,39 (Abq, J=14Hz, 3- CH_2), 4,79(s,
Br CH_2 -), 5,12(d, J=5Hz, 6-H), 5,76(dd, J=5 & 8Hz, 7-H),
9,27(d, J=8Hz, CONH)

20

Ejemplo 15

Producción de bromhidrato de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-
-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-(1-metil-1H-
tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 En 4 ml de dimetilacetamida se disolvieron 1,04
g de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-
-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin), juntamente con 0,152 g de tiourea, y la
mezcla se agitó 90 minutos a temperatura ambiente. A la
30 mezcla de reacción se le añadieron 50 ml de éter etílico,

1 y, después de agitar, el fluido que sobrenadaba se eliminó
por decantación. Al residuo se le añadió éter etílico, y
se repitió el mismo procedimiento. Este ciclo se repitió
unas pocas veces, y los polvos resultantes se recuperaron
por filtración por succión y se secaron. Por el procedimien
5 to anterior se obtuvieron 1,058 g del compuesto pretendido.

IR (KBr, cm^{-1}): 1781

RMN (100 MHz, d_6DMSO , δ):

3,58 & 3,80 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,95 (s, tetrazol
- CH_3), 4,23 & 4,40 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3- CH_2), 5,15
10 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,75 (dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 6,83 (s,
tiazolina 5-H), 9,58 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 12,20 (s ancho,
=N-OH)

Ejemplo 16.

15 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-
-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioime
til-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

En una disolución de 0,168 g de bicarbonato de so
dio en 4 ml de agua se disolvieron 0,578 g de bromhidrato
20 de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-ace-
tamido $\sqrt{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioetil-3-cefem-4-car-
boxílico. La disolución se sometió a cromatografía en co-
lumna sobre gel de dextrano (Sephadex LH-20, Pharmacia),
efectuándose el revelado con agua. Las fracciones que in-
25 cluían el producto deseado se reunieron y se liofilizaron.
Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,267 g del com
puesto buscado.

30

08068

1

Ejemplo 17

Producción de clorhidrato, betaína o sal de sodio ácido 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-tiometil-heterocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico $\overline{1}$.

5

Uno de los procedimientos de producción A o B siguientes se seleccionó para producir los compuestos enumerados en la Tabla 5. Las propiedades físicas de los compuestos se indican en la misma tabla.

10

Procedimiento general de producción A

(1) en 40 ml de agua se disolvieron 10,7 g (30 mM) de ácido 7-acetoacetamido-3-acetoximetil-3-cefem-4-carboxílico juntamente con 5,04 g (60 mM) de bicarbonato de sodio y 30 mM de un tiol heterocíclico que contenía nitrógeno.

15 Después de ajustar el pH a 7,0 con hidróxido de sodio al 10%, la disolución anterior se agitó a una temperatura elevada de 60-65°C durante 4 horas. Después de enfriar se añadieron 2,31 g (33 mM) de clorhidrato de hidroxilamina. Después el pH se ajustó a 3,6 con una cantidad suficiente de

20 ácido clorhídrico 1N. La disolución se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con acetona y se secaron. Si el compuesto buscado era soluble en agua y no se separaba por precipitación, se ajustaba a 3,3 el pH

25 de la mezcla de reacción, y ésta se concentraba bajo presión reducida a unos 50 ml. Al residuo se le añadieron 1500 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 4 horas enfriando con hielo. Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron. Por el proce-

30

1 dimiento anterior se obtuvo un ácido 7-amino-3-tiometil-
heterocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico.

(2) Mientras una disolución de 1,03 g (13 mM) de
diceteno en 5 ml de cloruro de metileno se enfriaba a -30°C,
se añadieron gota a gota 15 g de una disolución de 1 mol
5 (en peso) de cloro en tetracloruro de carbono (15 mM) o una
disolución de 2,24 g (14 mM) de bromo en 5 ml de cloruro de
metileno. Por separado, un ácido 7-amino-3-tiometil- hete-
rocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico (10
mM) y 2,02 g (20 mM) de trietilamina se disolvieron en 20
10 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a -20°C. Después,
la mezcla de reacción anterior se añadió rápidamente gota
a gota a esta disolución enfriada. En muchos casos, se des-
prendió calor, llevando la mezcla a 0°C aproximadamente. La
temperatura del líquido se aumentó gradualmente hasta la
15 temperatura ambiente, a la que la mezcla se agitó durante
15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron 150 ml
de acetato de etilo, juntamente con 100 ml de ácido fosfó-
rico al 10%, y la mezcla se agitó vigorosamente. La capa
orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concen-
20 tró. El residuo se desintegró con éter. Por el procedimien-
to anterior se obtuvieron polvos de ácido 7- $\sqrt{4}$ -cloro(si se
usó cloro), ó -bromo(si se usó bromo)- 3-oxobutirilamino $\sqrt{7}$ -
-3-tiometil heterocíclico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-
-carboxílico.

25 (3) Mientras una mezcla de 7 mM de un ácido 7-(4-
-cloro-, ó bromo-3-oxobutirilamino)-3-tiometil heterocícli-
co que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico y 24 ml de
ácido acético se agitaba enfriando con hielo, se añadió go-
30 ta a gota una disolución de 0,532 g (7,7 mM) de nitrito de

1 sodio en 2,5 ml de agua. Esta mezcla se agitó durante 10
minutos, y, una vez retirado el baño de hielo, se agitó a
temperatura ambiente durante una hora. A esta mezcla de
reacción se le añadieron 60 ml de una disolución acuosa sa-
5 turada de cloruro de sodio, juntamente con 100 ml de aceta-
to de etilo, y la mezcla se sacudió vigorosamente. La capa
orgánica se tomó, se secó y se concentró hasta sequedad. El
residuo se desintegró con éter etílico, y los polvos resul-
tantes se recogieron por filtración y se secaron. Por el pro-
cedimiento anterior se obtuvo un ácido 7-(4-cloro- ó bromo-
10 -2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-tiometil-heterocíclico
que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin).

(4) En 4 ml de dimetilacetamida se disolvieron
2 mM de ácido 7-(4-cloro- ó bromo-2-hidroxiimino-3-oxobuti-
15 rilamino)-3-tiometil heterocíclico que contiene nitrógeno-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) juntamente con 0,152 g
(2 mM) de tiourea, y la disolución mixta se agitó a tempe-
ratura ambiente durante 90 minutos. A esta disolución mixta
se le añadieron 50 ml de éter etílico, y, después de agitar,
20 el líquido que sobrenadaba se eliminó por decantación. Des-
pués se añadió éter etílico al residuo y la mezcla se trató
de modo similar. El procedimiento anterior se repitió unas
pocas veces y los polvos resultantes se recogieron por fil-
tración. Los polvos se disolvieron en 20 ml de agua, y des-
25 pués de ajustar el pH a 6,5, la disolución se sometió a cro-
matografía sobre resina de poliestireno (Amberlite XAD-2,
Rohm & Haas Co.), efectuándose el revelado con agua y eta-
nol al 10% por este orden. Las fracciones que contenían el
30 producto deseado se recogieron, se concentraron y se liofi-

1 lizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvo la betaína
o sal de sodio antes indicadas de ácido 7-2-(2-imino-4-tia
zolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-3-tiometil heterocí-
clico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin).

5

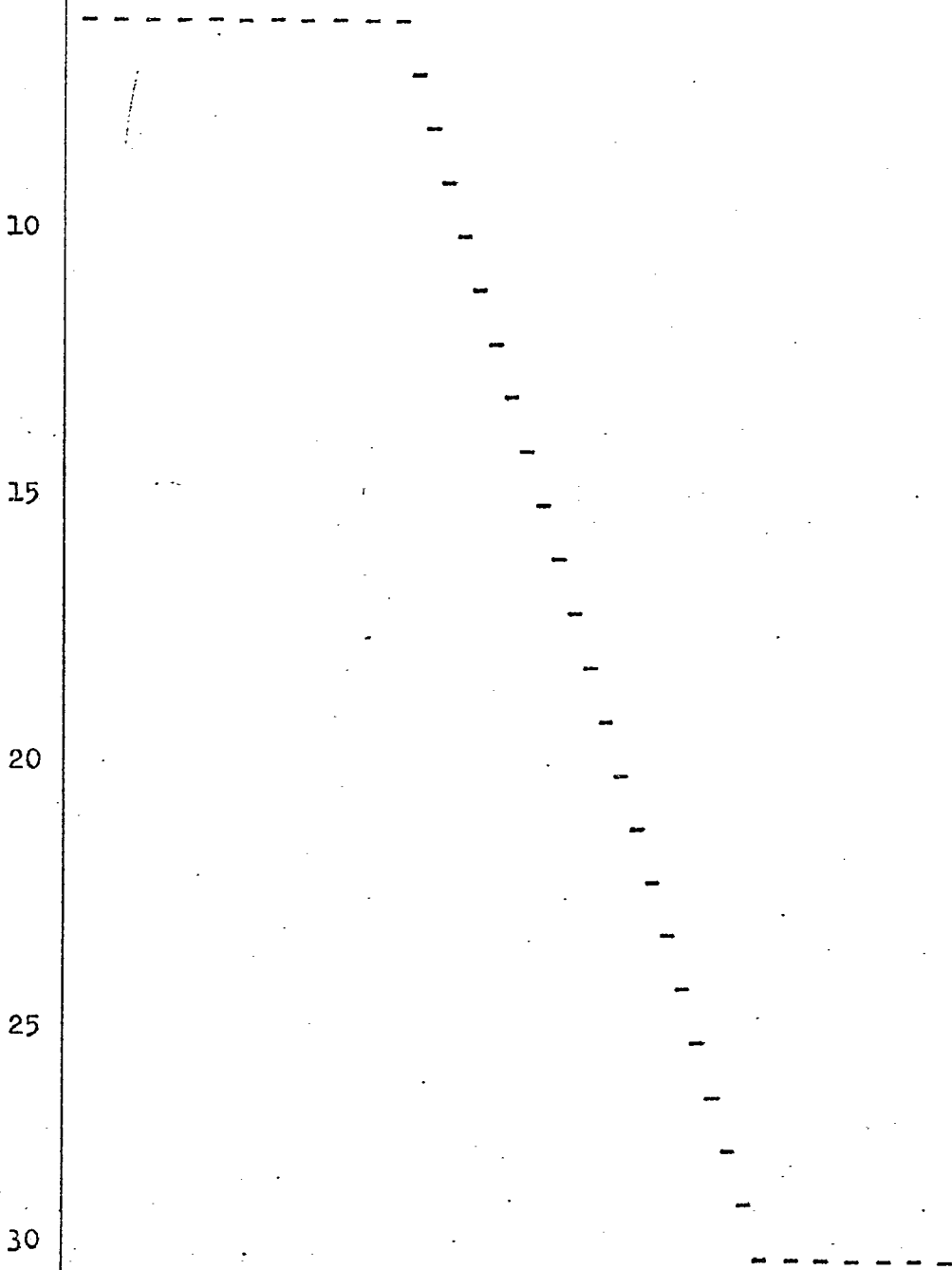
Procedimiento general de producción B

(1) En 300 ml de agua se disolvieron 31,4 g (0,1
mol) de ácido 7-amino-3-(3-oxobutiriloxi)metil-3-cefem-4-
10 -carboxílico, 18,5 g (0,22 moles) de bicarbonato de sodio,
y 0,1 mol de un tiol heterocíclico que contenía nitrógeno,
y, después de ajustar el pH a 5,5, la disolución mixta se
calentó a 60°C durante una hora. Después de enfriarla, la
mezcla de reacción se lavó una vez con diclorometano, y la
15 capa de agua se ajustó a pH 3,3 y se agitó una hora enfriand
do con hielo. El precipitado se recogió por filtración, se
lavó con agua, metanol y acetona en el orden citado, y se
secó. Por el procedimiento anterior se obtuvo un ácido 7-
20 -amino-3-tiometil heterocíclico que contiene nitrógeno-3-
-cefem-4-carboxílico. Si el compuesto buscado era soluble
en agua y no precipitaba, la mezcla de reacción se ajusta-
ba a pH 3,3 y se concentraba bajo presión reducida hasta
unos 50 ml. Al residuo se le añadieron 1500 ml de etanol,
y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 4 horas.
25 Los cristales resultantes se recogieron por filtración, se
lavaron con etanol y se secaron. Por el procedimiento ante-
rior se obtuvo un ácido 7-amino-3-tiometil heterocíclico que
contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico.

30

(2) Usando el ácido 7-amino-3-tiometil heterocí-

1 -clico que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico obtenido
antes, y los procedimientos generales de producción A-(2),
(3) y (4) para obtener el ácido 7-2-(2-imino-4-tiazolin-
-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-tiometil heterocíclico
que contiene nitrógeno-3-cefem-4-carboxílico, su betaína o
5 su sal de sodio (isómeros sin) deseados.



10

15

20

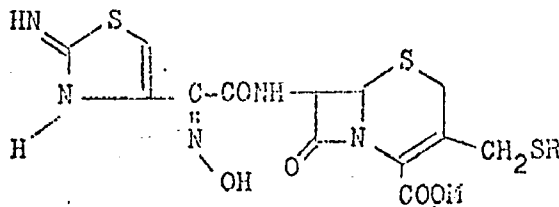
25

30

1

TABLA 5

5



10

Compuesto No	R	M	IR β -lactama (KBr, cm^{-1})	RMN δ ppm	Procedimiento
15		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,40 & 3,79 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH ₂), 4,10 & 4,52 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH ₂), 5,13 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,99 (s, tiazolin 5-H)	A B
20		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 2,55 (s, oxadiazol-CH ₂), 3,41 & 3,84 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH ₂), 3,98 & 4,49 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH ₂), 5,52 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,62 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
25		Na	1766	(100MHz, D ₂ O): 3,44 & 3,79 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH ₂), 4,04 & 4,25 (ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH ₂), 5,21 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,82 (d, $J=5\text{Hz}$, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H), 8,36 (s, tiazol 5-H)	A B

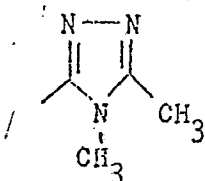
30

08068

1

5

4



Na 1763

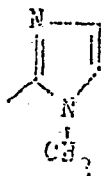
(100MHz, D₂O): 2,51(s, triazol 3-CH₃), 3,42 & 3,96(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,68(3, triazol 4-CH₃), 3,75 & 4,38(ABq, J=14Hz 3-CH₂), 5,23(d, J=4Hz, 6-H), 5,83(d, J=4Hz, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H)

A

B

10

5



Na 1760

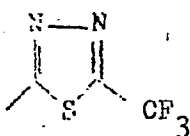
(100MHz, D₂O): 3,31 & 3,86(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,64 & 4,32(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 3,78(s, imidazol 1-CH₃), 5,22 (d, J=5Hz, 6-H), 5,82 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H), 7,14 & 7,30(cada uno d, J=1Hz imidazol 4- & 5-H)

A

B

15

6



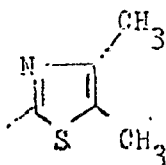
Na 1763

(100MHz, D₂O): 3,55 & 3,88(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,31 & 4,67(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,30(d, J=5Hz, 6-H), 5,92(d, J=5Hz, 7-H), 6,99(s, tiazolina 5-H)

B

20

7



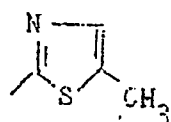
Na 1760

(100MHz, D₂O): 2,34 & 2,76 (s cada uno, tiazol 4- & 5-CH₃), 3,40 & 3,82(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,90 & 4,49(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,25(d, J=5Hz, 6-H), 5,90(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H)

B

25

8

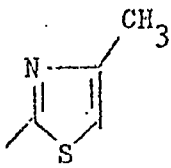
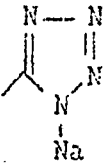
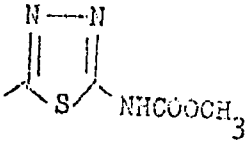
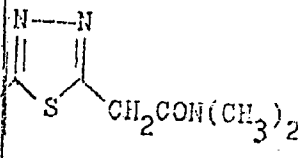
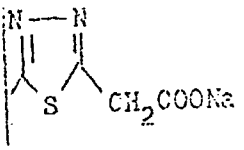


Na 1760

(100MHz, D₂O): 2,55(s, tiazol 5-CH₃), 3,41 & 3,87(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 3,91 & 4,59(ABq, J=14Hz, 3-CH₂), 5,26(s, J=5Hz, 6-H), 5,88(d, J=5Hz, 7-H), 6,98(s, tiazolina 5-H), 7,51(s, tiazol 4-H)

B

30

1						
5	9		H	1760	(100MHz, d ₆ -DMSO): 2,32 (s, tiazol 4-CH ₃), 3,46 & 3,73 (ABq, J=15Hz, 2-CH ₂), 4,11 & 4,49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,20 (d, J=5Hz, 6-H), 5,75 (dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,23 (s, tiazol 5-H), 6,67 (s, tiazolin 5-H), 7,1 (s ancho, =NH & tiazolina NH), 9,38 (d, J=6Hz, CONH)	A B
10	10		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3,41 & 3,78 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,99 & 4,38 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,25 (d, J=5Hz, 6-H), 5,87 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B
15	11		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,46 & 3,90 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,90 (s, OCH ₃), 3,92 & 4,49 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30 (d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
20	12		Na	1758	(100MHz, D ₂ O): 3,12 & 3,29 (cada uno, N(CH ₃) ₂), 3,53 & 3,87 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,19 & 4,58 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,33 (d, J=5Hz, 6-H), 5,93 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
25	13		Na	1761	(100MHz, D ₂ O): 3,55 & 3,94 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,16 (s, CH ₂ CO), 4,19 & 4,60 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,35 (d, J=5Hz, 6-H), 5,94 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B

30

08068

1

5

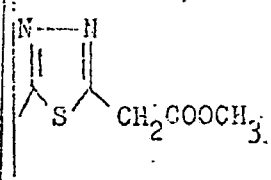
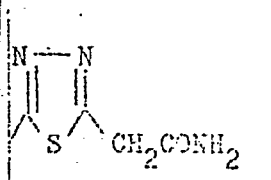
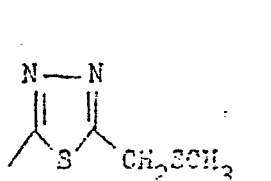
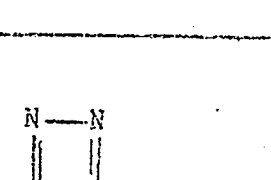
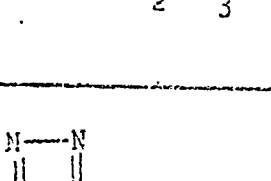
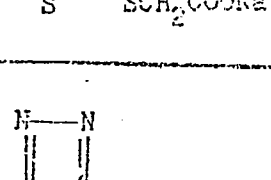
10

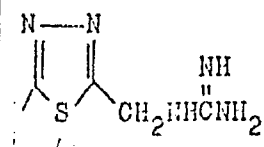
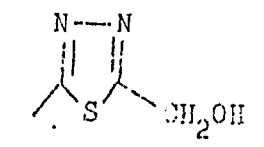
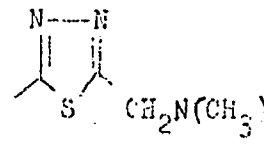
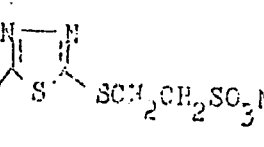
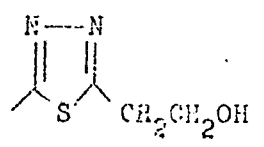
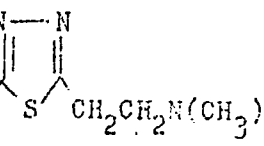
15

20

25

30

14		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,51 & 3,89 (ABq, J=13Hz, 2-CH ₂), 3,91 (s, OCH ₃), 4,19 & 4,56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,31 (d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
15		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 3,50 & 3,88 (ABq, J=13Hz, 2-CH ₂), 4,19 & 4,55 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,30 (d, J=5Hz, 6-H), 5,90 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
16		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2,24 (s, CH ₃), 3,52 & 3,87 (ABq, J=13Hz, 2-CH ₂), 4,21 (s, NH, S), 4,26 & 4,57 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,31 (d, J=5Hz, 6-H), 5,93 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
17		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,36 (s, OCH ₃), 3,28 & 3,84 (ABq, J=13Hz, 2-CH ₂), 3,98 & 4,36 (ALq, J=14Hz, 3-CH ₂), 4,76 (s, CH ₂ O), 5,07 (d, J=5Hz, 6-H), 5,67 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
18		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3,35 & 3,74 (ABq, J=16Hz, 2-CH ₂), 3,97 & 4,36 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,19 (d, J=5Hz, 6-H), 5,78 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	A B
19		Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,4-3,8 (m, 2 x CH ₂), 3,95 (t, J=6Hz, OH, O), 4,01 & 4,38 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,16 (d, J=5Hz, 6-H), 5,77 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B

1						
5	20		H	1765	(100MHz, CH ₃ COOH): 3,79 (s, 2-CH ₂), 4,45 & 4,84 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,14 (d, J=7Hz, CH ₂ NH), 5,36 (d, J=5Hz, 6-H), 5,99 (dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,4-6,9 (ancho, guanilo 4 x H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
10	21		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,81 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,07 & 4,56 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,96 (s, CH ₂ O), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
15	22		Na	1762	(100MHz, D ₂ O): 2,51 (s, N(CH ₃) ₂), 3,43 & 3,80 (ABq, J=16Hz, 2-CH ₂), 4,11 & 4,50 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,21 (s, tiazol -CH ₂ N), 5,21 (d, J=Hz, 6-H), 5,82 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B
20	23		Na	1763	(60MHz, D ₂ O): 3,1-3,8 (m, 6 x H), 4,02 & 4,25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,14 (d, J=5Hz, 6-H), 5,73 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
25	24		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,93 (t, J=6Hz, tiazol-CH ₂), 3,3-4,0 (m, 4 x H), 4,08 & 4,56 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A B
30	25		Na	1768	(100MHz, D ₂ O): 3,02 (s, N(CH ₃) ₂), 3,45 & 3,82 (ABq, J=16Hz, 2-CH ₂), 3,67 (s ancho, CH ₂ CH ₂), 4,07 & 4,52 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,27 (d, J=Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B

1

5

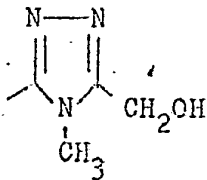
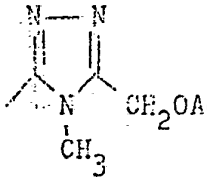
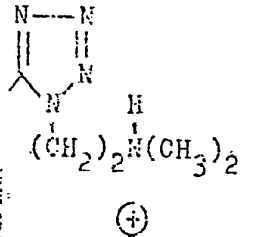
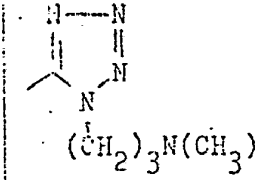
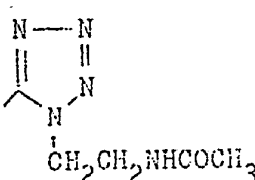
10

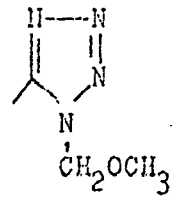
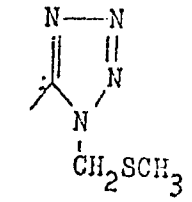
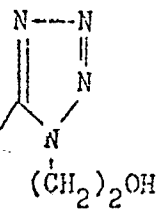
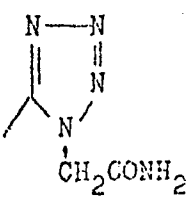
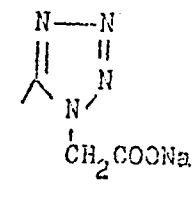
15

20

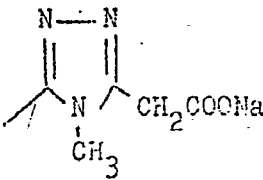
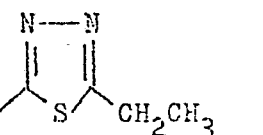
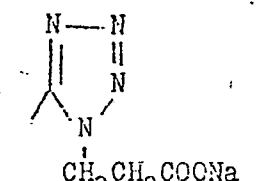
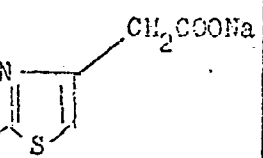
25

30

26		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,39 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,74 (s, CH ₃), 3,71 & 4,31 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,82 (s, CH ₂ O), 5,17 (d, J=5Hz, 6-H), 5,79 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
27		Na	1760	(100MHz D ₂ O): 2,24 (s, CH ₃ CO), 3,41 & 3,72 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76 (s, triazol-CH ₃), 3,85 & 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,26 (u, J=5Hz, 6-H), 5,36 (s, CH ₂ O), 5,83 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
28		-	1768	(100MHz D ₂ O): 3,01 (s, CH ₃), 3,47 & 3,79 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76 (t, J=6Hz, CH ₂ OHOMe ₂), 4,10 & 4,25 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,20 (d, J=5Hz, 6-H), 5,76 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
29		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 2,4 (m, C-CH ₂ -C), 2,95 (s, N(CH ₃) ₂), 3,3 (m, CH ₂ NMe ₂), 3,45 & 3,81 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,12 & 4,33 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,42 (t, J=7Hz, tetrazol-CH ₂ -C), 5,20 (d, J=5Hz, 6-H), 5,20 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B
30		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,02 (s, CH ₃ CO), 3,51 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,73 (t, J=6Hz, CH ₂ NAC), 4,21 & 4,41 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,61 (t, J=6Hz, tetrazol-CH ₂ O), 5,28 (d, J=5Hz, 6-H), 5,85 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B

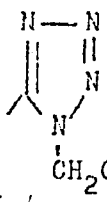
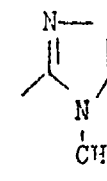
1						
5	31		Na	1770	(100MHz, D ₂ O): 3,45 (s, OCH ₃), 3,45 & 3,81 (ABq, J=10Hz, 2-CH ₂), 4,17 & 4,42 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,21 (d, J=4,5Hz, 6-H), 5,77 (s, tetrazol-CH ₂ O), 5,81 (d, J=4,5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B
10	32		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,22 (s, SCH ₃), 3,44 & 3,79 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21 & 4,42 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,22 (d, J=5Hz, 6-H), 5,47 (s, tetrazol-CH ₂ S), 5,81 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B
15	33		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,42 & 3,78 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,03 (s, OCH ₃ , CH ₂ O), 4,12 & 4,36 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,55 (t, J=6Hz, tetrazol-CH ₂ -O), 5,19 (d, J=5Hz, 6-H), 5,78 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H)	B
20	34		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 3,51 & 3,85 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,23 & 4,46 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,29 (d, J=5Hz, 6-H), 5,42 (s, tetrazol-CH ₂ CO), 5,89 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
25	35		Na	1761	(100MHz, d ₆ -DMSO + D ₂ O): 3,42 & 3,88 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,21 & 4,37 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,70 (s, tetrazol-CH ₂ CO), 5,07 (d, J=5Hz, 6-H), 5,73 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B

1

5	36		Na	1760	(100MHz, D ₂ O): 3,41 & 3,72 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,60 (s, triazol-CH ₃), 3,78 (s, triazol-CH ₂ -CO ₂), 3,85 & 4,30 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,17 (d, J=5Hz, 6-H), 5,79 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina-5H)	B
10	37		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 1,37 (t, J=7Hz, CH ₃), 3,02 (d, J=7Hz, CH ₂ CH ₃), 3,50 & 3,62 (ABq, J=10Hz, 2-CH ₂), 4,03 & 4,34 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 5,18 (d, J=5Hz, 6-H), 5,80 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	A
15	38		Na	1765	(100MHz, D ₂ O): 2,89 (t, J=7Hz, CH ₂ CO ₂), 3,51 & 3,83 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,14 & 4,38 (ABq, J=13Hz, 3-CH ₂), 4,61 (t, J=7Hz, tetrazol-CH ₂ C), 5,23 (d, J=5Hz, 6-H), 5,84 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
20	39		Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,43 & 3,84 (ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 3,76 (s, CH ₃ CC), 3,98 & 4,54 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,24 (d, J=5Hz, 6-H), 5,85 (d, J=5Hz, 7-H), 6,98 (s, tiazolina 5-H), 7,35 (s, tiazol 5-H)	A B

25

30

1	40	 <chem>CN1C=NC=N1C(C)C</chem>	Na	1763	(100MHz, D ₂ O): 3,03 & 3,21(s, cada uno, H(CH ₃) ₂), 3,42 & 3,76(ABq, J=18Hz, 2-CH ₂), 4,15 & 4,37 (ABq, J=14Hz, 3-CH ₂), 5,21(d, J=5Hz, 6-H), 5,30 & 5,53(s cada uno, tetrazol-CH ₂), 5,79 (d, J=5Hz, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B
5	41	 <chem>CN1C=NC=N1CC(=O)N</chem>	Na	1765	(60MHz, D ₂ O): 3,4-4,0 (m, 2-CH ₂ , triazol CH ₂), 5,1-5,25(m, 6-H), 5,7-5,8(m, 7-H), 6,99 (s, tiazolina 5-H)	B

10

Ejemplo 18

Producción de ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

Mientras una disolución de 0,15 g de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-3-carbamoil-oximetil-3-cefem-4-carboxílico en 2 ml de ácido acético se agitaba a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 0,03 g de nitrito de sodio en un período de cinco minutos. Después, la mezcla se agitó durante 20 minutos más, y al cabo de este tiempo se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido vítreo resultante se aplicó a una placa de gel de sílice Merck nº 5715 y se reveló con acetato de etilo-acido acético-agua (8:1:1). La reacción de color con una disolución de cloruro de cobre al 0,5% dió una sóla mancha amarilla a R_f = 0,327. Por lo tanto, se supone que el producto era sustancialmente el compuesto buscado, y se sometió a la reacción siguiente.

25

30

08068

1

Ejemplo 19

Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin).

5 En 1 ml de dimetilacetamida se disolvió el ácido 7-(4-bromo-2-hidroxiimino-3-oxobutirilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico bruto (isómero sin) juntamente con 0,03 g de tiourea. La disolución mixta se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se agitó con 50 ml de éter etílico y el flúido que sobrenada se eliminó por decantación. Al residuo se le añadieron 10 50 ml de éter etílico y la mezcla se trató como anteriormente. Los polvos resultantes se recogieron por filtración y se disolvieron en 5 ml de una disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio. La disolución se sometió a cromatografía en columna sobre resina de poliestireno (Amberlite 15 XAD-a, Rehm & Haas Co.), efectuándose el revelado con agua. Las fracciones que cortenían el producto deseado se reunieron y liofilizaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 0,063 g del compuesto buscado.

20 IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 1760, 1710, 1610, 1530, 1400, 1360, 1330 ($\text{C}=\text{N}$ de carbamóilo).

FMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

4,72 & 4,86 (ABq, $J=12\text{Hz}$, 3- CH_2), 4,98 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,63 (dd, $J=5$ & 9Hz , 7-H), 6,44 (s ancho, CONH_2), 6,72 (s, 25 tiazolina 5-H), 7,1 (ancho, NH = & tiazolina -NH-).

30

1

Ejemplo 20

Producción de 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin).

10,9 g de 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin) se disolvieron en 60 ml de dimetilformamida, y a la disolución se añadieron gota a gota 4,9 g de pivalato de yodometilo disueltos en 5 ml de dimetilformamida, con agitación y enfriamiento con hielo, tardando la adición 10 minutos. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos más, y se añadieron 700 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con agua (150 ml x 3) y se secó sobre sulfato de magnesio.

La disolución seca se concentró bajo presión reducida, se añadieron 400 ml de éter dietílico al residuo, con lo que se hizo pulverulento. El polvo se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida, obteniéndose el producto antes identificado. Producción, 7,802 g.
IR (KBr, cm^{-1}): 1786.

20 RMN (100 MHz, en d_6 -DMSO, δ):
1,19(s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3,62 y 3,82(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2),
3,94(s, tetrazol- CH_3), 4,18 y 4,45 (ABq, $J=14\text{Hz}$,
 3-CH_2), 5,16(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,78 y 5,93(ABq, $J=6\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{-pivaloilólo}$). casi 5,8(m, 7-H), 6,67(s,
25 tiazolina 5-H), 7,10 (s. ancho, NH-C(=NH)-), 9,42
(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,32(s. ancho =NOH).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_7\text{S}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

C 40,64; H 4,22; N 20,31

30 Encontrado: C 40,72; H 4,20; N 19,46

08068

Ejemplo 21

1 Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-tíometil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin).

5 0,143 g de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido-7-3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)tíometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin) se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida, y la disolución se enfrió con hielo y se agitó. A la disolución se le añadieron gota a gota 0,071 g de pivalato de yodometilo disueltos en 10 1 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se añadieron 5 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml x 3) y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución seca se 15 concentró bajo presión reducida para eliminar los disolventes, 10 ml de éter dietílico se añadieron al residuo para dar polvos. Los polvos se recogieron por filtración y se secaron, para obtener el producto antes identificado.

20 Producción 0,07 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 1782

RMN (100 MHz, en d_6 -DMSO, δ):

1,19(s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2,70 (s, tiadiazol 2- CH_3), 3,61 & 3,83 (ABq, $J=16\text{Hz}$, 2- CH_2), 4,17 & 4,57 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3-(CH_2), 5,19(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,80 & 5,95 (ABq, $J=6\text{Hz}$, OCH_2 -pivaloilo), casi 5,8 (m, 7-H), 6,69(s, tiazolina 5-H), 9,94(d, $J=8\text{Hz}$, CONH), 11,41(s. ancho, =N-OH).

1 -Análisis elemental: Calc. para $C_{22}H_{25}N_7O_7S_4 \cdot H_2O$:

C 40,92; H 4,21; N 15,18

Encontrado : C 41,20; H 4,25; N 15,20

5 Ejemplo 22

Producción de 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin).

10 0,5 g de 7- $\overline{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\overline{7}$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin) se disolvieron en 3 ml de dimetilformamida para hacer una disolución. Se añaden poco a poco a la anterior disolución 0,242 g de pivalato de yodometilo en 2 ml de dimetilformamida, con agitación y enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante diez minutos y después se añadieron 5 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml x 3) y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución seca se concentró bajo presión reducida para eliminar los disolventes, y se añadieron al residuo 10 ml de éter dietílico para obtener polvos. Los polvos se recogieron por filtración y se secaron bajo presión reducida para obtener el producto antes identificado. Producción: 0,327 g.

25 IR (KBr, cm^{-1}): 1795

RMN (100 MHz, en d_6 -DMSO, δ):

1,18(s, $(CH_3)_3C$), 3,46 y 3,66(ABq, $J=18Hz$, 2- CH_2),

4,58 y 4,85(ABq, $J=13Hz$, 3- CH_2), 5,19 (d, $J=5Hz$,

30 6-H), 5,82 (dd, $J=5$ & $8Hz$, 7-H), 5,79 y 5,92(ABq,

08068

- 1 J=6Hz, OCH₂ O-pivaloil), 6,54(s. ancho, OCONH₂), 6,66 (s, tiazolina 5-H), 7,04 (s. ancho, NH-C(=NH)-); 9,40 (d, J=8Hz, CONH), 11,29(s. ancho, =NOH).

Análisis elemental: Calc. para C₂₀H₂₄N₆O₉S₂·0,5H₂O:

C 42,47; H 4,46; N 14,86

- 5 Encontrado : C 42,79; H 4,60; N 14,47

Ejemplo 23

- Producción de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil- $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxilato de 1-(etoxicarbonilo)etilo (isómero sin).

- 1,0 g de 7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-hidroxiimino-acetamido $\sqrt{7}$ -3-carbamoiloximetil- $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboximato de sodio (isómero sin) se disolvió en 6 ml de dimetilformamida hasta formar una disolución. Se añadieron a la disolución 1,37 g de yoduro de 1-(etoxicarboniloxi)etilo, y la mezcla se agitó durante 5 días. A la mezcla se le añadieron 150 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo, y después se agitó vigorosamente. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml x 2) y se sacó sobre sulfato de magnesio. La disolución seca se concentró bajo presión reducida, y se añadieron al residuo 100 ml de éter de petróleo para dar polvos. Los polvos se recogieron por filtración para obtener el producto antes indicado. Producción, 0,07 g.

IR (KBr, cm⁻¹): 1790.

- 25 RMN (100 MHz, en d₆-DMSO, δ):

1,14(tm J=7Hz, -CH₂CH₃), 1,51 (d, J=5Hz, OCH(CH₃)O),

3,46 & 3,68(ABq, J=18Hz, 2-CH₂), 4,18(q, J=7Hz,

-CH₂CH₃), 4,60 & 4,85(ABq, J=13Hz, 3-CH₂), 5,10

- 30 (d, J=5Hz, 6-H), 5,86(dd, J=5 & 8Hz, 7-H), 6,55

1 (s ancho, CONH₂), 6,66(s, tiazolina 5-H), 6,74
(q, J=7Hz, -CH(CH₃)-), 7,04(s ancho, NH-(C=NH)-),
9,38(d, J=8Hz, CONH), 11,28(s ancho, =NOH)

Ejemplo de referencia 1

5 Producción de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-
-3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

Una disolución de 2,2 g de diceteno en 5 ml de
cloruro de metileno se enfrió a -40°C, y se añadieron gota
a gota 4,4 g de bromo. Por separado, 4,28 g de ácido 7-ami-
10 nodesacetoxifalospóránico y 8,0 de n-dibutilamina se disol-
vieron en 120 ml de cloruro de metileno y se enfriaron. La
mezcla de reacción anterior se añadió gota a gota a esta di-
solución mixta. La temperatura de la mezcla se aumentó has-
ta temperatura ambiente en 30 minutos, y después la mezcla
15 se agitó durante 30 minutos más. El disolvente se separó
por destilación bajo presión reducida y el residuo se agitó
vigorosamente con 200 ml de acetato de etilo y 40 ml de áci-
do fosfórico al 40%. La capa orgánica se tomó, se lavó con
agua, se secó y se concentró hasta sequedad bajo presión re-
20 ducida. Se añadió éter etílico al residuo, y después se
agitó. Los polvos resultantes se recogieron por filtración
y se secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron
3,7 g del compuesto buscado.

25 Ejemplo de referencia 2

Producción de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-
-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

Una disolución de 1,34 g (0,013 moles) de dicete-
30 no en 10 ml de cloruro de metileno se enfrió a -30°C y se

1 añadió gota a gota una disolución de 3,14 g (0,014 moles)
 de bromo en 10 ml de cloruro de metileno. Por separado, 3,6
 g (0,01 mol) de ácido 7-amino-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-
 4-carboxílico y 2,8 ml (0,02 moles) de trietilamina se di-
 5 solvieron en 50 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a
 -20°C. La anterior mezcla de reacción se añadió gota a gota
 a esta disolución mixta en un período de 10 minutos, y des-
 pués se retiró el aparato de enfriamiento. Una vez que la
 mezcla se hubo calentado a la temperatura ambiente, se agitó
 durante 30 minutos. El cloruro de metileno se separó por
 10 destilación bajo presión reducida, y el residuo se agitó
 vigorosamente con 30 ml de ácido fosfórico al 10%, 100 ml
 de agua, 20 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de acetato de
 etilo. La capa orgánica se tomó, se lavó con agua, se secó
 y se destiló bajo presión reducida para eliminar el disol-
 15 vente. Al residuo se le añadieron 200 ml de éter, y la pa-
 red del recipiente se frotó, con lo que se obtuvieron 4,5
 g del compuesto buscado.

IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 1782, 1736, 1672, 1648, 1539.

RMN (100 MHz, d_6 DMSO, δ):

20 3,24 (s. ancho, 2-CH_2), 3,63 (s, CH_2CO), 4,89 (s, BrCH_2 -),
 4,77 & 5,05 (ABq, $J=14\text{Hz}$, 3-CH_2), 5,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),
 5,17 (s, -CH-), 5,08 (dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 7,3-7,5
 (m, C_6H_5 -), 9,02 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH)

25

Ejemplo de referencia 3

Producción de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-
 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

30

Mientras una disolución de 166,5 g (1,98 moles)
 de diceteno en 830 ml de cloruro de metileno se agitaba con

1 enfriamiento a una temperatura interna de -25 a -30°C , se
introdujeron 140 g (1,97 moles) de cloro gaseoso en un pe-
ríodo de 100 minutos. Después, la disolución se agitó a
esa temperatura durante otros 30 minutos. Por separado, 500
g (1,52 moles) de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)
5 tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 394 g (3,05 moles) de di-
butilamina se disolvieron en 3 l de cloruro de metileno y
se enfriaron a -10 a -20°C . La anterior mezcla de reacción
se añadió gota a gota a esta disolución mixta en un período
de 30 minutos, tras lo cual la mezcla se agitó a la misma
10 temperatura durante 40 minutos. La mezcla de reacción se
añadió a una mezcla de 6 l de acetato de etilo y 6 l de
ácido fosfórico al 10%. Después de una agitación intensa,
la capa orgánica se tomó, se lavó con agua, se secó y se
concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo
15 se desintegró por adición de éter. Por el procedimiento an-
terior se obtuvieron 644 g de polvos del compuesto preten-
dido.

IR (KBr, cm^{-1}): 1783, 1732, 1679.

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

20 3,57 & 3,79(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2), 3,56(s, COCH_2CO),
3,91(s, tetrazol- CH_3), 4,20 & 4,37(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-
 CH_2), 4,52(s, ClCH_2), 5,07(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,67(dd, $J=$
5 & 8Hz, 7-H), 9,05(d, $J=8\text{Hz}$, -CONH-)

25 Ejemplo de referencia 4

Producción de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-
co.

30 Una disolución de 1,03 g (0,01 mol) de diceteno

1 -en 5 ml de cloruro de metileno se enfrió a -30°C y se añadió gota a gota una disolución de 2,24 g (0,01 mol) de bromo en 5 ml de cloruro de metileno. Por separado, 3,29 g (0,01 mol) de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio
 5 metil-3-cefem-4-carboxílico y 2,02 g de trietilamina se disolvieron en 20 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a -20°C . La anterior mezcla de reacción se añadió rápidamente gota a gota a esta disolución mixta, con lo que la temperatura del líquido alcanzó los 0°C . La temperatura del líquido se aumentó gradualmente hasta la temperatura ambiente,
 10 a la que la mezcla se agitó 15 minutos. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de 150 ml de acetato de etilo y 100 ml de ácido fosfórico, y después se agitó intensamente. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se desintegró con éter.
 15 Por el procedimiento anterior, se obtuvieron 4,1 g del compuesto pretendido.

IR (KBr, cm^{-1}): 1780, 1725, 1674

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ)

3,59 & 3,81 (ABq, $J=18\text{Hz}$, 2-CH_2), 3,63(s, COCH_2CO),
 20 3,93(s, tetrazol- CH_3), 4,21 & 4,38(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH_2), 4,38(s, BrCH_2), 5,07(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,67 (dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H, 9,06 (d, $J=8\text{Hz}$, CONH)

Ejemplo de referencia 5

25 Producción de ácido 7-(4-bromo-3-oxobutirilamino)-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Una disolución de 0,101 g de diceteno en 2 ml de cloruro de metileno se enfrió a -30°C , y se añadió gota a
 30 gota una disolución de 0,208 g de bromo en 1,3 ml de tetra

1 cloruro de carbono. Por separado, 0,303 g de ácido 7-amino-
 -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico y 0,303 g de trie-
 5 tilamina se disolvieron en 4 ml de cloruro de metileno y se
 enfriaron. La anterior mezcla de reacción se añadió gota a
 gota a esta disolución mixta, y, después de retirar el apa-
 10 rato de enfriamiento para dejar que la temperatura del lí-
 quido aumentase hasta la temperatura ambiente, se agitó du-
 rante 30 minutos. El cloruro de metileno se separó por des-
 tilación bajo presión reducida y el residuo se agitó vigo-
 15 ramente con 20 ml de ácido fosfórico al 10%, 30 ml de me-
 til-etil-cetona, y 5 ml de una disolución acuosa saturada
 de cloruro de sodio. La capa orgánica se tomó, se lavó con
 5 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio,
 y se secó. El disolvente se eliminó bajo presión reducida,
 y, después de añadir 5 ml de éter al residuo, se frotó la
 20 pared del recipiente, con lo que se obtuvo el compuesto bus-
 cado en forma de polvos. Producción 0,148 g.

IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 3000, 1780, 1740, 1550, 1400, 1330

UV λ_{max} (ϵ , en agua): 262 nm ($0,89 \times 10^4$)

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ):

20 3,48 & 3,66(ABq, $J=18\text{Hz}$, 2- CH_2), 3,64(s, COCH_2CO),
 4,40(s, BrCH_2), 4,64 & 4,93(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3- CH_2),
 5,11(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H), 5,68(dd, $J=5$ & 9Hz , 7-H), 6,5
 (s ancho, CONH_2), 9,04(d, $J=9\text{Hz}$, CONH)

25 Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_7\text{SB}_r$:

C 35,79, H 3,23; N 9,61

Encontrado : C 35,84; H 3,25; N 8,26

30

08068

1

Ejemplo de referencia 6

Producción de ácido 7-(4-cloro-3-oxobutirilamino)-
-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico.

5

Una disolución de 0,26 g (3 mM) de diceteno en 3 ml de cloruro de metileno se enfrió a -30°C , y se añadió gota a gota una disolución de 0,21 g (3 mM) de cloro en 3 ml de cloruro de metileno. Por separado, 1,09 g (3 mM) de ácido 7-amino-3-(mandeliloximetil)-3-cefem-4-carboxílico y 0,84 ml (6 mM) de trietilamina se disolvieron en 15 ml de cloruro de metileno y se enfriaron a -20°C . La anterior mezcla de reacción se añadió gota a gota a esta disolución mixta, y, después de retirar el aparato de enfriamiento para dejar que la temperatura del líquido aumentase hasta la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 30 minutos.

10

El cloruro de metileno se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se agitó vigorosamente con 10 ml de ácido fosfórico al 10%, 30 ml de agua, 10 ml de tetrahidrofurano y 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se tomó, se lavó con agua y se secó. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, y, con adición de 100 ml de éter al residuo, se frotó la pared del recipiente. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,20 g de polvos del compuesto buscado.

15

20

IR (KBr, cm^{-1}): 1784, 1741, 1668, 1538.

25

RMN (100 MHz, d_6 -DMSO, δ)

3,25(s. ancho, 2-CH_2), 3,58(s, COCH_2CO), 4,56(s, ClCH_2 -),
4,78 & 5,07(ABq, $J=13\text{Hz}$, 3-CH_2), 5,06(d, $J=5\text{Hz}$, 6-H),
5,18(s, $-\text{CH}-$), 5,68(dd, $J=5$ & 8Hz , 7-H), 7,3-7,5
(m, C_6H_5 -), 9,02(d, $J=8\text{Hz}$, $-\text{CONH}$).

30

1 Ejemplo de referencia 7

Producción de 1-metoximetil-1H-tetrazol-5-tiol.

Una mezcla de 3,2 g de azida de sodio, 6 ml de etanol y 16 ml de agua se calentó bajo reflujo con agitación, y se añadió gota a gota una disolución de 5,2 de isotiocianato de metoximetilo en 2 ml de etanol. La mezcla se sometió a reflujo 45 minutos. El etanol se eliminó después bajo presión reducida y el residuo se hizo ácido con ácido clorhídrico 1N y se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró hasta sequedad y el residuo cristalino se agitó con n-hexano y se filtró. Los cristales se recrystalizaron a partir de tolueno. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,4 g del compuesto buscado. P. de f. 80-82°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 1503, 1360, 1080.

15 RMN (100 MHz, D_2O -DMSO, δ): 3,36 (s, CH_3), 5,48 (s, CH_2)

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$:

C 24,66; H 4,14; N 38,35

Encontrado : C 24,71; H 4,06; N 37,24

20 Ejemplo de referencia 8

Del mismo modo que en el Ejemplo de referencia 7, se hizo reaccionar azida de sodio con los correspondientes ésteres de ácido isotiocianico para obtener los siguientes ejemplos de compuestos de 1H-tetrazol-5-tiol sustituidos en 1-:

(1) 1-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-tiol; p. de f. 217-219°C (recrystalizado a partir de etanol acuoso).

RMN (60 MHz, $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$, δ): 3,03 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,58

30 (t, CH_2), 4,70 (t, CH_2)

1 (2) 1-metiltiometil-1H-tetrazol-5-tiol

IR (KBr, cm^{-1}): 1495, 1351

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,25 (s, SCH_3), 5,35 (s, CH_2),
10,1 (s. ancho, NH de tetrazol)

5 Ejemplo de referencia 9

Producción de 1-N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-tiol.

(1) Una mezcla de 6,84 g de glicin-N,N-dimetilamida, 9,38 ml de trietilamina y 150 ml de cloruro de metileno se agitó, y se añadieron 5,09 g de disulfuro de carbono y 9,51 g de yoduro de metilo, en el orden citado. La mezcla se agitó después 1 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se sacudió vigorosamente con 200 ml de una disolución acuosa al 5% de ácido fosfórico, y la capa orgánica se tomó, se lavó con agua, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo cristalino se agitó con n-hexano, se recuperó por filtración y se secó. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 12,2 g de 2-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)ditiocarbamato de metilo.

20 IR (KBr, cm^{-1}): 1626, 1543

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,62 (s, CH_3S), 3,02 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
4,42 (d, $J=4\text{Hz}$, CH_2), 8,30 (s. ancho, NH)

(2) Una mezcla de 10 g de 2-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)ditiocarbamato de metilo, 3,7 g de azida de sodio y 50 ml de etanol se agitó con calentamiento a 80°C durante 6,5 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,5 con ácido clorhídrico al 10% y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se sometió a extracción

1 con 100 ml de metanol. El extracto en metanol se trató con carbono activado, se concentró hasta sequedad, y los polvos residuales se recrystalizaron a partir de agua. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 6,7 g del compuesto pretendido; p. de f. 195-198°C (con descomp.)

5 RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,87 y 3,07 (s cada uno, $N(CH_3)_2$),
5,21 (s, CH_2CO).

Análisis elemental: Calc. para $C_5H_7N_5S$: C 32,07; H 4,85;
N 37,41

Encontrado : C 32,11; H 4,90; N 37,74.

10

Ejemplo de referencia 10

Producción de 1-(2-carboxietil)-1H-tetrazol-5-tiol.

(1) En 100 ml de cloruro de metileno se pusieron en suspensión 10,6 g de p-toluensulfonato de éter bencílico de beta-alanina y, después de agitar, se añadieron 6,06 g de trietilamina y 2,28 g de disulfuro de carbono, en el orden citado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 40 minutos. Después se añadieron 4,26 g de yoduro de metilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. Esta mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida, con lo que se obtuvieron 8,3 g de 2-(2-benciloxicarboniletíl)-di-
20 tiocarbamato de metilo en forma de un producto oleoso.

25 IR (neto, cm^{-1}): 3300, 1730

RMN (60 MHz, $CDCl_3$, δ):

2,57 (s, CH_3S), 2,76(t, $J=6Hz$, CH_2CO), 4,03(m, $NHCH_2$),

5,17 (s, $Ph-CH_2$), 7,25(s, C_6H_5), 7,7(s. ancho, NH)

30

(2) Una mezcla de 8,3 g de 2-(2-benciloxicarbonil-

08068

1 etil) ditiocarbamato de metilo, 1,95 g de azida de sodio,
 10 ml de etanol y 40 ml de agua se agitó a una temperatura
 elevada de 80°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mez-
 5 cla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se agitó con
 acetato de etilo. La capa acuosa se tomó, se ajustó el pH
 a 1 con ácido clorhídrico al 10%, y se sometió a extracción
 con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó
 y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. Por el
 procedimiento anterior se obtuvieron 3,84 g de 1-(2-bencilo
 10 xicarboniletil)-1H-tetrazol-5-tiol en forma de un producto
 oleoso.

IR (neto, cm^{-1}): 1725

RMN (60 MHz, CDCl_3 , δ):

3,09(t, $J=6\text{Hz}$, CH_2CO), 4,54 (t, $J=6\text{Hz}$, tetrazol-
 15 CH_2), 5,15(s, Ph-CH_2), 7,33(s, C_6H_5 -)

(3) Una mezcla de 3,84 g de 1-(2-benciloxicarbonile-
 20 til)-1H-tetrazol-5-tiol, 30 ml de tetrahidrofurano y 29 ml
 de hidróxido de sodio 1N se dejó reposar 2 horas a tempera-
 tura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con acetato de
 etilo y el pH de la capa acuosa se ajustó a 1 con ácido clor
 20 hídrico al 10%, y se sometió a extracción con acetato de
 etilo. El extracto se lavó con una disolución acuosa de
 cloruro de sodio, se secó y se concentró hasta sequedad.
 Por el procedimiento anterior se obtuvieron 1,9 g de pol-
 25 vos del compuesto buscado.

IR (Nujol, cm^{-1}): 1708

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 2,88 (t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CO), 4,40 (t,
 25 $J=7\text{Hz}$, CH_2 de tetrazol),
 12,2 (s ancho, NH y COH).
 30

1

Ejemplo de referencia 11

Producción de 1-(carbamoilmetil)-1H-tetrazol-5-tiol.

5

Las reacciones descritas en el Ejemplo de referencia 10 (1) y (2) se efectuaron usando p-toluensulfonato de éster bencílico de glicina en lugar de p-toluensulfonato de éster bencílico de beta-alanina, para preparar 1-benciloxicarbonilmetil-1H-tetrazol-5-tiol, que después se convirtió en el compuesto buscado por medio de amoníaco en alcohol.

10

Ejemplo de referencia 12

Producción de 2-metoximetil-1,3,4-tiadiazol-5-tiol.

15

(1) Una disolución de 4,9 g de hidróxido de potasio en 30 ml de metanol se agitó enfriando con hielo, y se añadieron 8,56 g de hidrazida de metoxiacetilo y 5,3 ml de disulfuro de carbono. La mezcla se agitó con enfriamiento durante 30 minutos, y después a temperatura ambiente 30 minutos. El metanol se separó bajo presión reducida y el residuo se desintegró con etanol, con lo que se obtuvieron polvos cristalinos. Los polvos se recuperaron por filtración y se secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 10,5 g de 3-(metoxiacetil)ditiocarbazinato de potasio.

20

25

(2) En 40 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado con hielo se disolvieron 10,5 g de 3-(metoxiacetil)ditiocarbazinato de potasio, y la disolución se agitó, enfriando con hielo, durante 10 minutos. Después se vertió sobre 150 g de hielo y se agitó, con lo que se separaron unos cristales. Estos cristales se recogieron por filtración, se lava-

30

08068

1 ron con agua fría y se secaron. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 4,8 g del compuesto pretendido.

RMN (60 MHz, CDCl_3 , δ): 3,46(s, CH_3), 4,60 (s, CH_2), 12,33
(s ancho, NH de tiadiazol).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{S}_2$:

5 C 29,61; H 3,73; N 17,27

Encontrado : C 29,43; H 3,98; N 17,34

Ejemplo de referencia 13

10 Producción de 3-hidroximetil-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol.

Una mezcla de 9 g de hidrezida de ácido glicólico, 7,3 g de isotiocianato de metilo, 50 ml de metanol y 50 ml de etanol, se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la adición de 2,3 g de sodio metálico, la mezcla se puso a reflujo otras 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 150 ml de agua y el pH se ajustó a 2,5 con ácido fosfórico. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se recrystalizaron a partir de etanol. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 5,2 g del compuesto buscado; p. de f. 199-201°C.

15 RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,54 (s, CH_3), 4,56 (s, CH_2).

Análisis elemental: Calc. para $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

20 C 33,08, H 4,86; N 28,94

25 Encontrado : C 32,99; H 4,90; N 28,65

1

Ejemplo de referencia 14

Producción de 3-carbamoil-4-metil-1,2,4-triazol-5-tiol.

En 100 ml de etanol se disolvieron 5,3 g de 4-metiliosemicarbazida juntamente con 5,9 g de oxaminato de etilo y 1,6 g de sodio metálico, y la disolución se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y se hizo ácida con ácido fosfórico. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se recrystalizaron a partir de agua. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 2,0 g del compuesto buscado.

5

10

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 3,67 (s, CH_3), 7,90 y 8,13 (s cada uno, $CONH_2$), 3,30 (s, SH), 12,5 (s, NH de triazol).

15

Ejemplo de referencia 15

Cada uno de los grupos funcionales de los tioles heterocíclicos que contienen nitrógeno obtenidos en los Ejemplos de referencia anteriores se sometieron a una reacción de transformación química conocida per se, para producir los siguientes tioles heterocíclicos que contienen nitrógeno.

20

(1) 1-carboximetil-1H-tetrazol-5-tiol.

Se hidrolizó 1-N,N-dimetilcarbamoilmetil-1H-tetrazol-5-tiol con una disolución de hidróxido de sodio. P. de f. 156-160°C (con descomp.)

25

IR (KBr, cm^{-1}): 1713

RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, δ): 5,03 (s, CH_2CO), 12,09 (s ancho, NH y $-COOH$)

30

08068

1 (2) 1-(2-hidroxietil)-1H-tetrazol-5-tiol

Se redujo 1-benciloxicarbonilmetil-1H-tetrazol-5-tiol con hidruro de litio y aluminio-tetrahidrofurano.

P. de f. 137-139°C.

5 RMN (60 MHz, d_6 -DMSO, Σ): 3,8 (m, CH₂O), 4,2 (m, CH₂- de tetrazol.

(3) 2-(2-N,N-dimetilaminoetil)-1,3,4-tiadiazol-5-tiol.

Se redujo 2-(N,N-dimetilcarbamoilmetil)-1,3,4-tiadiazol-5-tiol con hidruro de borotetrahidrofurano.

10 RMN (60 MHz, D₂O, Σ): 2,47(s, N(CH₃)₂), 3,0-3,3 (m en forma A₂B₂, CH₂CH₂)

Ejemplo de referencia 16

15 Producción de 4-bromo-3-oxobutirato de benzhidri-
lo.

En 10, 5 ml de cloruro de metileno se disolvieron 2,1 g de dicetero, y a una temperatura no superior a -30°C se añadió gota a gota a la disolución, con agitación, una disolución de 4,0 g de bromo en 12,5 ml de cloruro de metileno. Una vez completa a la adición gota a gota, la mezcla se mantuvo 10 minutos a 0°C. Por separado, 3,68 g de benzhidrol se disolvieron en 25 ml de cloruro de metileno, y después se añadieron 2,02 g de trietilamina. Agitando a una temperatura no superior a -30°C, se añadió gota a gota la disolución de bromuro de bromoacetoacetilo preparada anteriormente. Después de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 0°C durante 40 minutos, y al cabo de este tiempo se lavó con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio, 20
25
30 el disolvente se eliminó por destilación bajo presión redu-

1 cida, con lo que se obtuvieron 6,99 g de 4-bromo-3-oxobuti-
rato de benzhidrilo.

IR (neto, cm^{-1}): 1743

RMN (60 MHz, CDCl_3 , δ): 3,68 (s, COCH_2CO), 3,87 (s, BrCH_2),
5 6,82 (s, CH), 7,21 (s, H aromáti-
co).

Ejemplo de referencia 17

Producción de 4-bromo-2-hidroximidido-3-oxobutira
to de benzhidrilo.

10 En 30 ml de ácido acético se disolvieron 6,94 g
de 4-bromo-3-oxobutirato de benzhidrilo, y, enfriando con
hielo y agitando, se añadió gota a gota una disolución de
1,588 g de nitrito de sodio en 6 ml de agua. La mezcla se
15 agitó además a esa temperatura durante 20 minutos, y, des-
pués de añadir 60 ml. de una disolución acuosa saturada de
cloruro de sodio, la mezcla se sometió a extracción con ace-
tato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una
disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó
sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó bajo
20 presión reducida para recuperar 7,56 g. del compuesto bus-
cado.

IR (neto, cm^{-1}): 1742.

RMN (60 MHz, CDCl_3 , δ): 4,29 (s, BrCH_2), 7,19 (s, CH),
25 7,34 (s, H aromático), 9,79 (s.
ancho, $\text{N}=\text{OH}$).

30

08068

1

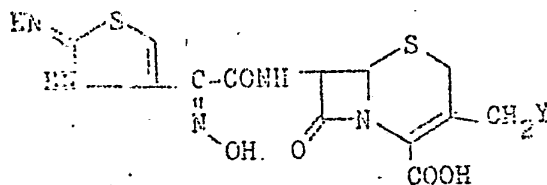
REIVINDICACIONES

5

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

1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de 2-(sin)hidroxiimino-acetamida de la fórmula:

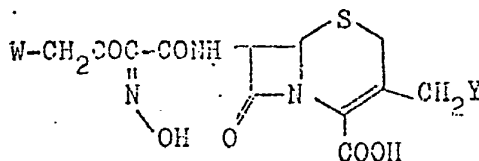
10



15

donde Y es hidrógeno, hidroxilo, un aciloxi, carbamoiloxi, un amonio cuaternario o un tiorheterociclo que contiene nitrógeno, o una sal o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprende hacer reaccionar un compuesto isómero sin de la fórmula:

20



25

donde W es cloro o bromo e Y tiene el mismo significado definido antes, o una sal o un éster del mismo, con tioureas.

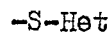
30

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que Y es hidrógeno, hidroxilo, acetoxi, carbamoiloxi, un piridinio sustituido o no sustituido o un tiorheterociclo de 5 o 6 miembros, sustituido o no sustituido, que in-

1 -cluye de 1 a 4 átomos de nitrógeno y que incluye opcional-
mente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª
en el que el sustituyente de piridinio es carbamoilo, car-
boxilo, sulfo, un alcoholo o un alcoxi.

5 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª
en el que el tiorheterociclo de 5 o 6 miembros representado
por Y es un grupo de la fórmula:



10 en la que Het es un piridilo sustituido o no sustituido,
N-oxopiridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-oxopiridazini-
lo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo,
15 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
1H-tetrazolilo o 2H-tetrazolilo.

5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 4ª
en el que el sustituyente del resto Het es un alcoholo, un
halógenoalcoholo, un alcoxi, halógeno, hidroxilo, mercapto,
20 amino, carboxilo, carbamoilo, un resto de la fórmula:

-X-Z¹, en la que X es un alcoholeno y Z¹ es hidroxilo, mer-
capto, amino, un monoalcoholamino o dialcoholamino, gua-
nilo, carboxilo, sulfo, carbamoilo, un alcoxicarbonilo,
un monoalcoholcarbamoilo o dialcoholcarbamoilo, un alcoxi,
25 un alcoholitio, un alcoholisulfonilo o un alcoholcarbonilo-
xi, un resto de la fórmula: -S-Z², en la que Z² es un al-
coholo o el resto -X-Z¹, o un resto de la fórmula:

-N $\begin{matrix} \nearrow Z^3 \\ \searrow Z^4 \end{matrix}$ en la que cada uno de Z³ y Z⁴ es un alcoholo, el

1 $-(CH_2)_n^P$ (en la que cada uno de n y P tiene el mismo significado definido antes).

5 7^a.— Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que Y es acetoxi, carbamoiloxi, 1H-tetrazol-5-iltio sustituido en 1, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 2, 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4 o tiazol-2-iltio sustituido en 4, siendo el sustituyente metilo, carboximetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carbamoilmetilo o 2-N,N-dimetilaminoetilo, siendo iguales o diferentes los dos sustituyentes de 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4.

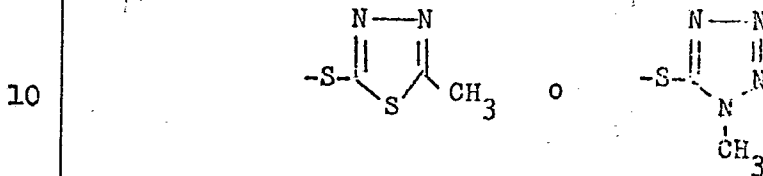
10 8^a.— Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que Y es acetoxi, carbamoiloxi, 1,2,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 3, 1,3,4-oxadiazol-5-iltio sustituido en 2, y imidazol-2-iltio sustituido en 1, 1H-tetrazol-5-iltio sustituido en 1, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio sustituido en 2, 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4 o tiazol-2-iltio sustituido en 4, siendo el sustituyente metilo, carboximetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carbamoilmetilo, 2-N,N-dimetilaminoetilo, metoximetilo o etoxi carbonilmetilo, siendo iguales o diferentes los dos sustituyentes de 1,2,4-triazol-5-iltio disustituido en 3,4.

15 9^a.— Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que el éster es un éster de alcóximetilo, un éster de alcóxietilo, un éster de alcoholiltioetilo, un éster de alcoholcarboniloximetilo o un éster de alcóxicarboniloxialcoholo.

20 10^a.— Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que el éster es éster de metoxietilo, éster de etoximetilo, éster de isopropoximetilo, éster de alfa-me

1 -toxiétilo, éster de alfa-etoxiétilo, éster de etiltiometi-
 lo, éster de isopropiltiometilo, éster de pivaloiloxi meti-
 lo, éster de alfa-acetoxibutilo o éster de 1-(etoxicarbo-
 niloxi)étilo.

5 11ª.- Un procedimiento según la reivindicación
 2ª, en el que el éster es éster de pivaloiloxi metilo o
 éster de 1-(etoxicarboniloxi) étilo e Y es carbamoiloxi o
 un resto de la fórmula:



12ª.- Un procedimiento para preparar un compues-
 to de 2-(sin)-hidroxiimino-acetamida.

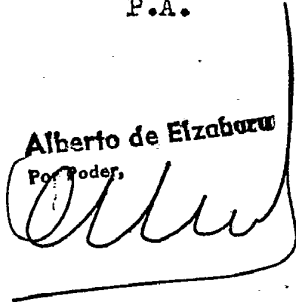
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
 cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de ochenta y una hojas es-
 critas a máquina por una sola cara.

20 Madrid, 14. JUN. 1978

P.A.

25 **Alberto de Eizaburu**
 Por Poder.



30