



ESPAÑA

ES

11	NUMERO	10	AT
21	475.573		
32	FECHA DE PRESENTACION		
	30-11-78		

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

PATENTE DE INVENCION

30	PRIMARIAS:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	29245/77 75/78		12-7-77 3-1-78		Gran Bretaña "

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D; A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS COMPUESTOS DE CEFEM"

71	SOLICITANTE (S)
	FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File: 1813-1 Div.)

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

72	INVENTOR (S)
	Takao Takaya, Hisashi Takasugi, Kiyoshi Tsuji y Toshiyuki Chiba.

73	TITULAR (S)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.582)

ACM

1 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de
cefem y cefam. Más particularmente, se refiere a nuevos áci-
dos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos sustituidos en la posi-
ción 7, sus sales farmacéuticamente aceptables y los bio-
5 precursores farmacéuticamente aceptables de los mismos,
que tienen actividades antimicrobianas, y a procedimientos
para la preparación de aquéllos, a compuestos intermedios
para la preparación de los mismos y a procedimientos para
la preparación de ellos, y a composiciones farmacéuticas
10 que comprenden los mismos y métodos de utilización de los
mismos profilácticamente y terapéuticamente para el trata-
miento de las enfermedades infecciosas en los seres huma-
nos y los animales.

15 De acuerdo con ello, los objetos de esta inven-
ción son proporcionar:

 nuevos ácidos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos
sustituidos en la posición 7, sus sales farmacéuticamente
aceptables y los bioprecursores farmacéuticamente acepta-
bles de las mismas, que exhiben actividades antimicrobia-
20 nas excelentes contra una gran diversidad de microorganismos
patógenos que incluyen bacterias Gram-negativas y
Gram-positivas;

 procedimientos para la preparación de los mismos
composiciones farmacéuticas que comprenden uno
25 de los mismos como ingrediente activo, y

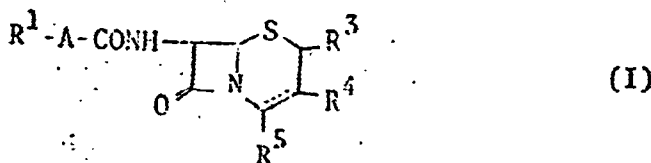
 un método de utilización de los mismos profilác-
ticamente y terapéuticamente para el tratamiento de las
enfermedades infecciosas causadas por microorganismos pató-
genos en los seres humanos y los animales; y adicionalmente
30 compuestos intermedios para su utilización en la

1 - preparación de ácidos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos sus-
tituidos en la posición 7, sus sales farmacéuticamente
aceptables o los bioprecusores farmacéuticamente acepta-
bles de los mismos, y

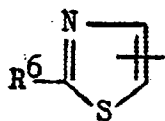
5 métodos para la preparación de los mismos.

Los compuestos de cefem y cefam proporcionados
por esta invención se pueden representar por la fórmula

(I):



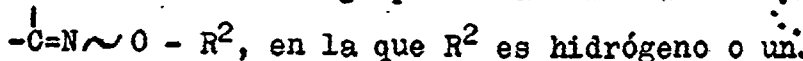
donde R¹ es tiadiazolilo, tiazolilo de la fórmula:



en la que R⁶ es amino o amino protegido,

o haloacetilo;

A es metileno o un grupo de la fórmula:



20 resto de hidrocarburo alifático que pueda estar sustituido
con halógeno, carboxi o carboxi esterificado;

R³ es hidrógeno o alcoholo inferior;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o

un grupo de la fórmula: -O-R⁷ en la que R⁷ es hidrógeno;

25 alcoholo inferior o acilo,

R⁵ es carboxi o carboxi modificado funcionalmen-

te, y

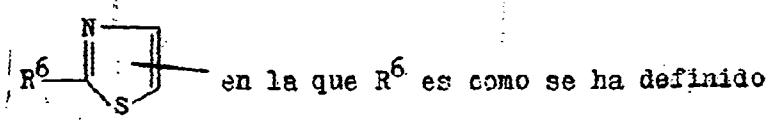
la línea de trazos representa núcleos 3-cefem y
cefam, inclusive, con la condición de que

30 i) R⁴ es hidrógeno, halógeno o un grupo de la

1 fórmula: $-O-R^7$ en la que R^7 es como se ha definido arriba, cuando R^3 es hidrógeno,

ii) R^4 es alcoholo inferior, cuando R^3 es alcoholo inferior,

5 iii) A es un grupo de la fórmula $-C=N-O-R^2$ en la que R^2 es como se ha definido arriba, cuando R^1 es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

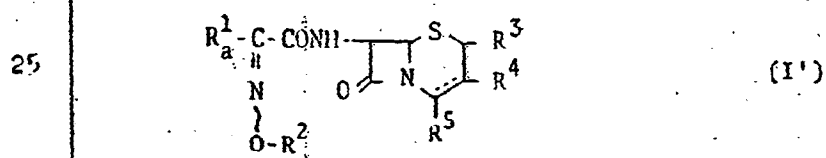


arriba, y

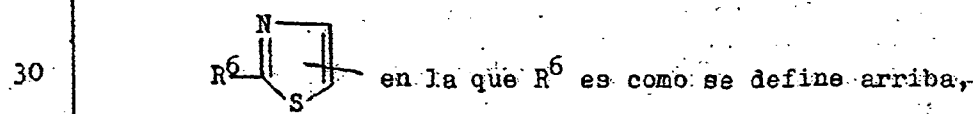
15 iv) la línea de trazos representa un núcleo 3-cefem y R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o $-OR^7$ en el que R^7 es alcoholo inferior, cuando R^1 es haloacetilo.

20 Debe indicarse que los compuestos de cefem y cefam (I) tal como se ilustran arriba incluyen un compuesto útil como agente antimicrobiano y también un compuesto útil como compuesto intermedio para la preparación del agente antimicrobiano anterior, particularmente como se ilustra a continuación.

El compuesto útil como agente antimicrobiano puede representarse por la fórmula (I'):

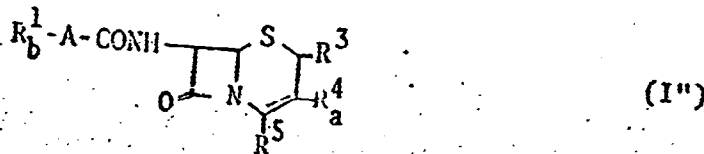


donde R^1 es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:



1 -y R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos como se define arriba.

5 Por otra parte, el compuesto útil como compuesto intermedio para la preparación del compuesto (I') anterior puede representarse por la fórmula (I''):



10 donde R_b¹ es haloacetilo, R_a⁴ es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la fórmula: -O-R⁷, en la que R⁷ es alcoholo inferior, y

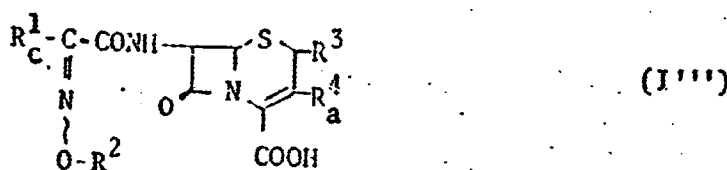
15 R³, R⁵ y A son cada uno de ellos como se define arriba.

Y adicionalmente, debe observarse que el compuesto (I') en el que R_a¹ es tiazolilo de la fórmula:

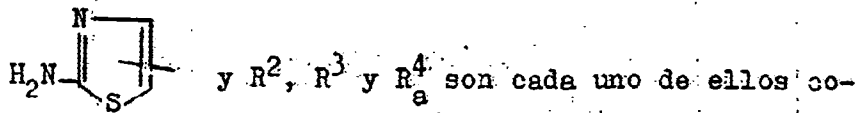


20 en la que R⁶ es amino protegido, R⁴ es un grupo de la fórmula: -O-R⁷ en la que R⁷ es hidrógeno o acilo y/o R⁵ es... carboxi funcionalmente modificado es también útil como compuesto intermedio para preparar el compuesto más activo... como se explica más adelante.

25 De acuerdo con ello, el compuesto activo más preferido se puede representar por la fórmula (I'''):



1 donde R^1 es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

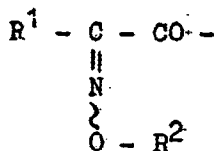


5 mo se ha definido arriba.

Los términos y definiciones descritos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones correspondientes se ilustran como sigue:

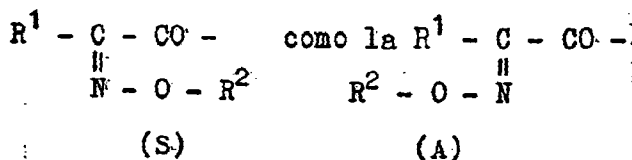
a) Estructura parcial de la fórmula:

10



tiene por objeto significar tanto la fórmula geométrica:

15



20

Se hace referencia a la geometría de la fórmula (S) como "sin", y se hace referencia a la otra fórmula (A) como "anti".

25

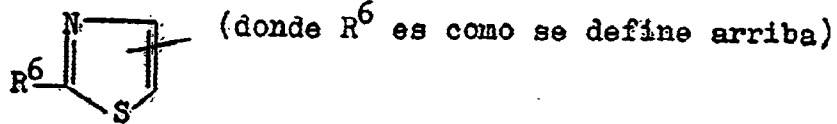
De acuerdo con ello, se hace referencia a uno de los isómeros del compuesto que tiene la estructura parcial que se muestra por la fórmula (S) anterior como "isómero sin", y se hace referencia al otro isómero del compuesto que tiene la estructura parcial que se muestra por la fórmula (A) anterior como "isómero anti", respectivamente.

30

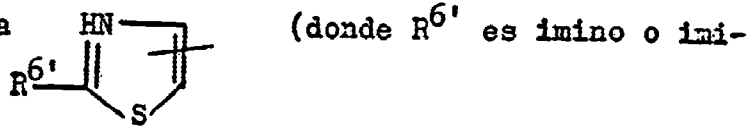
Desde el punto de vista de la relación estructura-actividad, debe observarse que un isómero sin del compuesto (I') tiende a exhibir una actividad antimicrobiana

1 mucho mayor que el correspondiente isómero anti, y de acuerdo con ello el isómero sin es un agente antimicrobiano más preferible que el correspondiente isómero anti en cuanto a su valor profiláctico y terapéutico.

5 b) Es bien sabido que el grupo tiazolilo de la fórmula:



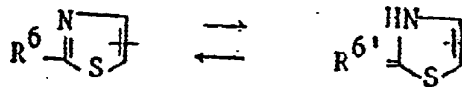
10 se encuentra en relación tautómera con un grupo tiazolinilo de la fórmula



no protegido).

La tautomería entre dichos grupos tiazolilo y tiazolinilo se puede ilustrar por el equilibrio siguiente:

15



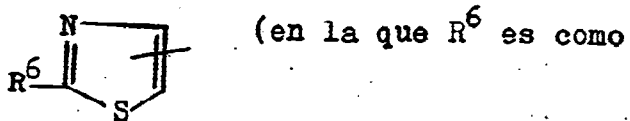
(donde R⁶ y R^{6'} son cada uno de ellos como se define arriba).

20

De acuerdo con ello, debe entenderse que ambos grupos citados son sustancialmente iguales, y los tautómeros constituidos por tales grupos se consideran como los mismos compuestos, especialmente en la química de la fabricación. Por esta razón, las dos formas tautómeras de los

25

compuestos que tienen tales grupos en su molécula se incluyen dentro del alcance de esta invención y se designan incluso con una sola expresión, "tiazolilo", y se representan por la fórmula:

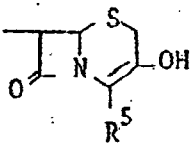


30

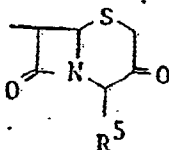
1 lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones de la misma.

c) Es bien sabido que el compuesto de 3-hidroxi-3-cefam que tiene la estructura parcial de la fórmula:

5



10 se encuentra en relación de tautomería con el compuesto de 3-oxo-cefam de la fórmula:



15 a cada uno de los cuales se hace referencia como el tautómero enólico o cetónico, y que el tautómero enólico es usualmente la forma estabilizada.

De acuerdo con ello, los dos compuestos que tienen tales estructuras tautómeras se incluyen dentro del mismo alcance del compuesto, y por esta razón, la estructura y la nomenclatura de tales tautómeros se expresan indistintamente con una sola expresión del tautómero enólico estabilizado, esto es, del compuesto de 3-hidroxi-3-cefam; a lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones de la misma.

25 En lo que antecede y en las descripciones subsiguientes de esta memoria descriptiva, los ejemplos adecuados y la ilustración de las diversas definiciones que esta invención se propone incluir dentro del alcance de la misma, se explican en detalle como sigue.

30

1 Se emplea el término "inferior" para designar un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, a no ser que se indique otra cosa.

5 "Tiadiazolilo", para R^1 , puede ser 1,2,3-tiadiazolilo (p.ej. 1,2,3-tiadiazol-4-ilo ó 1,2,3-tiadiazol-5-ilo), 1,3,4-tiadiazolilo ó 1,2,4-tiadiazolilo, preferiblemente 1,2,3-tiadiazolilo, y más preferiblemente 1,2,3-tiadiazol-4-ilo.

10 "Resto de hidrocarburo alifático", para R^2 , puede incluir un radical monovalente de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado, y recto, ramificado o cíclico, y particularmente puede incluir alcoholilo, alqueniilo, alquiniilo, cicloalcoholilo y análogos, cuyos detalles se explican más adelante.

15 "Alcoholilo" puede incluir un resto de alcano recto o ramificado que tiene 1 a 12 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y análogos, preferiblemente alcoholilo inferior, y más preferiblemente uno que tenga 1 a 4 átomos de carbono.

25 "Alqueniilo" puede incluir un resto de un alqueno recto o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono; preferiblemente alqueniilo inferior tal como vinilo, alililo, 1-propeniilo, isopropeniilo, buteniilo, isobuteniilo, penteniilo, hexeniilo, y análogos, y más preferiblemente aquéllos que tienen hasta 4 átomos de carbono.

30 "Alquiniilo" puede incluir un resto de un alquino recto o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente alquiniilo inferior tal como etiniilo, pro-

1 -pargilo, 1-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo,
3-pentinilo, 2-pentinilo, 1-pentinilo, 5-hexinilo, y aná-
logos, y más preferiblemente aquéllos que tienen hasta 4
átomos de carbono.

5 "Cicloalcohilo" puede incluir un resto de un ci-
cloalcano que tiene hasta 8 átomos de carbono, preferible-
mente cicloalcohilo inferior tal como ciclopropilo, ciclo-
butilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y más preferiblemente
ciclohexilo.

10 Estos restos de hidrocarburos alifáticos pueden
estar sustituidos con uno o varios átomos de halógeno, o
con uno o varios grupos carboxi o carboxi esterificado. De
acuerdo con ello, "resto de hidrocarburo alifático susti-
tuido con átomo(s) de halógeno, grupo(s) carboxi o grupo(s)
15 carboxi esterificados" puede expresarse también alternati-
vamente como "resto de hidrocarburo alifático sustituido
con halógeno", "resto de hidrocarburo alifático sustituido
con carboxi" y "resto de hidrocarburo alifático sustituido
con carboxi esterificado", respectivamente, los cuales pue-
den incluir más particularmente halo-alcohilo; alquenilo,
20 alquinilo y cicloalcohilo; carboxi-alcohilo, alquenilo,
alquinilo y cicloalcohilo; y carboxi esterificado-alcohilo,
alquenilo, alquinilo y cicloalcohilo, respectivamente.

25 Ejemplos adecuados del "halógeno" pueden incluir
cloro, bromo, yodo y flúor; ejemplos adecuados del "carbo-
xi esterificado" pueden ser alcoxicarbonilo o análogos; y
ejemplos preferidos del "alcohilo", "alquenilo", "alquini-
lo", "cicloalcohilo" y del resto alcohilo del "alcoxicar-
bonilo" son los correspondientes restos "inferiores" que
30 se han mencionado arriba.

1 Ejemplos preferidos del "halo-alcoholo, alqueni-
lo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser clorometilo, bro-
mometilo, yodometilo, fluorometilo, triclorometilo, tri-
5 fluorometilo, 2-cloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 2,2,2-tri-
fluoroetilo, 3-cloropropilo, 4-yodobutilo, 5-fluoropenti-
lo, 6-bromohexilo, 3-fluoroalilo, 3-cloropropargilo, 4-
-fluorociclohexilo, o análogos.

Ejemplos preferidos del "carboxi-alcoholo, alque-
nilo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser carboximetilo,
10 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxipropilo, 3-carbo-
xipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihe-
xilo, 1-carboxiisopropilo, 1-etil-1-carboxietilo, 2-metil-
-2-carboxipropilo, 3-carboxialilo, 3-carboxipropargilo, 4-
-carboxiciclohexilo, o análogos.

15 Ejemplos preferidos del "carboxi esterificado-al-
coholo, alqueniilo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser
alcoxi inferior-carbonilo-alcoholo inferior (p.ej. metoxi-
carbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, propoxycarbonilmetilo,
terc.butoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarboniletilo, 2-etoxi-
20 carbonilpropilo, 4-etoxycarbonilbutilo, 1-terc.butoxycarbo-
nilisopropilo, 1-terc.butoxycarbonil-1-metilpropilo, 4-terc.
butoxycarbonilbutilo, 5-terc.butoxycarbonilpentilo, 6-buto-
xycarbonilhexilo, etc.), alcoxi inferior-carbonil-alqueni-
lo inferior (p.ej. 3-metoxycarbonilalilo, etc.), alcoxi in-
25 ferior-carbonil-alquinilo inferior (p.ej. 3-metoxycarbonil-
propargilo, etc.), alcoxi inferior-carbonil-cicloalcoholo
inferior (p.ej. 4-metoxycarbonil-ciclohexilo, etc.) o aná-
logos, y más preferiblemente alcoxi inferior-carbonilmeti-
lo como se ha ilustrado arriba.

30

"Alcoholo inferior" para R³, R⁴ y R⁷ hace refe-

1 -rencia a aquéllos que se han citado como ejemplos en el término del resto de hidrocarburo alifático para R^2 , y preferiblemente pueden ser aquéllos que tienen hasta 4 átomos de carbono, y más preferiblemente metilo.

5 "Halógeno" para R^4 puede ser cloro, bromo, yodo o flúor, y un halógeno preferido es cloro o bromo.

"Acilo" para R^7 puede ser alcanóilo inferior (p. ej. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivalóilo, etc.), aróilo (p.ej. benzóilo, etc.),
10 alcanosulfonilo inferior (p.ej. mesilo, etanosulfonilo, 1-metiletanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.), arenosulfonilo (p.ej. bencenosulfonilo, tosilo, etc.) o análogos.

"Grupo protector" en el "amino protegido" para
15 R^6 puede ser el grupo protector en N convencional tal como aralcohilo inferior (p.ej. bencilo, benzhidrilo, tritilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, etc.), haloalcohilo inferior (p.ej. trichlorometilo, trichloroetilo, trifluorometilo, etc.), tetrahidropiraniilo, feniltio sustituido, alcohilideno sustituido, aralcohilideno sustituido, cicloalcohilideno sustituido, acilo, o análogos.

Acilo adecuado para el grupo protector puede ser
alcanóilo inferior sustituido o insustituido (p.ej. formilo, acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.), alcóxi
25 carbonilo inferior sustituido o insustituido (p.ej. metoxi carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc.butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc.pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, trichloroetoxicarbonilo, 2-pi
30 ridilmetoxicarbonilo, etc.); aralcoxi inferior-carbonilo

1 -sustituido o insustituido (p.ej. benciloxicarbonilo, benzhi
 driloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, etc.), ciclo-
 alcoxi inferior-carbonilo (p.ej. ciclopentiloxicarbonilo,
 ciclohexiloxicarbonilo, etc.), 8-quinoliloxicarbonilo, suc-
 5 cinilo, ftaloilo, o análogos.

Y adicionalmente, el producto de reacción de un
 silano, o de un compuesto de boro, aluminio o fósforo con
 el grupo amino puede incluirse también en el grupo protec-
 tor. Ejemplos adecuados de tales compuestos pueden ser clo-
 10 ruro de trimetilsililo, cloruro de trimetoxisililo, tricloro-
 ruro de boro, dicloruro de butoxiboro, tricloruro de alumi-
 nio, cloruro de dietoxi-aluminio, dibromuro de fósforo, di-
 bromuro de fenil-fósforo, o análogos.

"Carboxi funcionalmente modificado" para R⁵ puede
 15 ser un éster, amida o análogos.

Ejemplos adecuados del éster pueden ser alcoholés-
 ter (p.ej. éster metílico, éster etílico, éster propílico,
 éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, é-
 ter terc.butílico, éster pentílico, éster terc.pentílico,
 20 éster hexílico, éster heptílico, éster octílico, éster 1-cl
 olopropiletílico, etc.);

alqueniléster (p.ej. éster vinílico, éster alili-
 co, etc.);

alquiniléster (p.ej. éster etinílico, éster pro-
 25 pinílico, etc.);

alcoxiálcoholéster (p.ej. éster metoximetílico,
 éster etoximetílico, éster isopropoximetílico, éster 1-me-
 toxiético, éster 1-etoxietílico, etc.);

alcoholalcoholéster (p.ej. éster metiltiometí-
 30 lico, éster etiltiomético, éster etiltioético, éster

- 1 - isopropiltiomético, etc.);
- haloalcoholéster (p.ej. éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc.);
- 5 alcanoiloxialcoholéster (p.ej. éster acetoximético, éster propioniloximético, éster butiriloximético, éster valeriloximético, éster pivaloiloximético, éster hexanoiloximético, éster 2-acetoxietílico, éster 2-propioniloxietílico, éster palmitoiloximético, etc.);
- 10 alcanosulfonilalcoholéster (p.ej. éster mesilético, éster 2-mesiletílico, etc.);
- aralcoholéster sustituido o insustituido (p.ej. éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster tritílico, éster benzhidrónico, éster bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxí-3,5-di-terc.butilbencílico, etc.);
- 15 ariléster sustituido o insustituido (p.ej. éster fenílico, éster tolílico, éster terc.butilfenílico, éster xilílico, éster mesílico, éster cumenílico, éster salicílico, etc.);
- 20 un éster con un compuesto de sililo tal como un compuesto de trialcoholisililo, compuesto de dialcoholalcoxisililo o trialcoxisililo, por ejemplo, trialcoholisililéster (p.ej. éster trimetilsilílico, éster trietilsilílico, etc.), dialcoholalcoxisililéster (p.ej. éster dimetilmetoxisilílico, éster dimetiletoxisilílico, éster dietilmetoxisilílico, etc.) o trialcoxisililéster (p.ej. éster trimetoxisilílico, éster trietoxisilílico, etc.), o análogos;
- 25

Con relación a los términos "amino protegido" para R^6 y "carboxi funcionalmente modificado" para R^5 , debe entenderse que estos grupos incorporan su significado no

30

1 sólo en la fabricación sintética del compuesto buscado como objetivo por procedimiento(s) químico(s), sino también en las propiedades fisiológicas y farmacéuticas del compuesto objetivo per se.

5 Es decir que, en el significado de la fabricación sintética, el grupo amino libre para R⁶ y/o el grupo carboxi libre para R⁵ se pueden transformar en el "amino protegido" y/o "carboxi funcionalmente modificado" como se han mencionado arriba antes de llevar a cabo el o los procedimientos para prevenir cualquier posible reacción o reacciones secundarias indeseadas, y el "amino protegido" y/o "carboxi funcionalmente modificado" en el compuesto resultante pueden transformarse en el grupo amino libre y/o grupo carboxi libre después de llevarse a cabo la reacción.

10

15 Esto resultará evidente a partir de la explicación de los procedimientos en lo que sigue.

Por otra parte, en el significado de las propiedades fisiológicas y farmacéuticas del compuesto objetivo, el compuesto que lleva el grupo "amino protegido" y/o el grupo "carboxi funcionalmente modificado" se utiliza opcionalmente para mejorar las propiedades tales como solubilidad, estabilidad, susceptibilidad de absorción, y toxicidad del compuesto objetivo particularmente activo que lleva el grupo amino y/o carboxi libre.

20

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" adecuada del compuesto objetivo (I') puede ser una sal no tóxica convencional, y puede incluir una sal con una base o ácido inorgánicos, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal de sodio, sal de potasio, etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal de calcio, sal

30

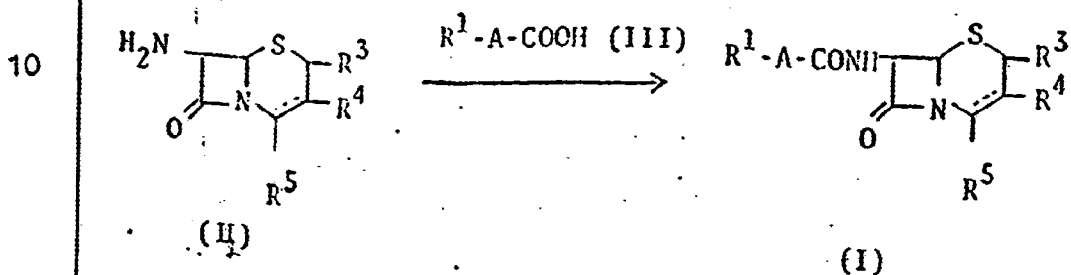
1 de magnesio, etc.), sal de amonio, una sal de ácido inorgá
nico (p.ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato,
carbonato, bicarbonato, etc.), una sal con una base o áci-
do orgánicos, por ejemplo, una sal de amina (p.ej. sal de
5 trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal
de procaína, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal
de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal
de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidro
ximetilamino)metano, sal de fenetilbencilamina, etc.), una
10 sal de ácido orgánico carboxílico o sulfónico (p.ej. aceta
to, maleato, lactato, tartrato, mesilato, bencenosulfonato,
tosilato, etc.), una sal de aminoácido básica o ácida (p.
ej. sal de arginina, sal de ácido aspártico, sal de ácido
glutámico, sal de lisina, sal de serina, etc.) y análogas.

15 Es bien sabido en el campo farmacéutico que el
medicamento activo, cuando tiene cualquier propiedad fisio-
lógica o farmacéutica indeseada tal como solubilidad, esta-
bilidad, susceptibilidad de absorción, etc., se convierte
en un derivado modificado del mismo para mejorar tales pro-
20 piedades indeseadas, y posteriormente dicho derivado, des-
pués de ser administrado a un paciente, exhibe la eficacia
activa por convertirse en el cuerpo en el medicamento ori-
ginal. En este sentido, el término "bioprecursor farmacéu-
ticamente aceptable" utilizado a lo largo de esta memoria
25 descriptiva y de las reivindicaciones de la misma, debe en-
tenderse que significa fundamentalmente la totalidad de
los derivados modificados, que tienen fórmulas estructura-
les diferentes de las de los compuestos activos de esta in-
vención, pero que se convierten en el cuerpo en los com-
30 puestos activos de esta invención una vez administrados, y

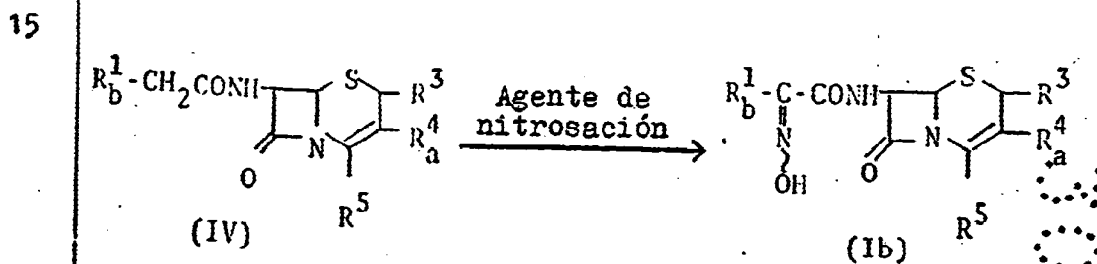
1 -significa también los derivados que algunas veces se produ-
cen fisiológicamente a partir de los compuestos de esta in-
vención en el cuerpo y exhiben eficacia antimicrobiana.

5 Los compuestos (I) de esta invención se pueden
preparar por procedimientos como los que se muestran en el
esquema siguiente.

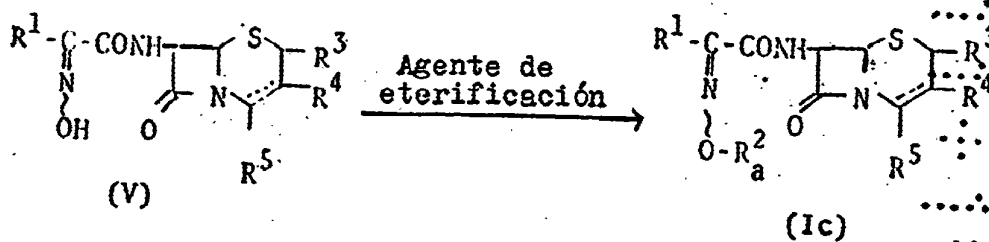
Procedimiento A: Acilación en N



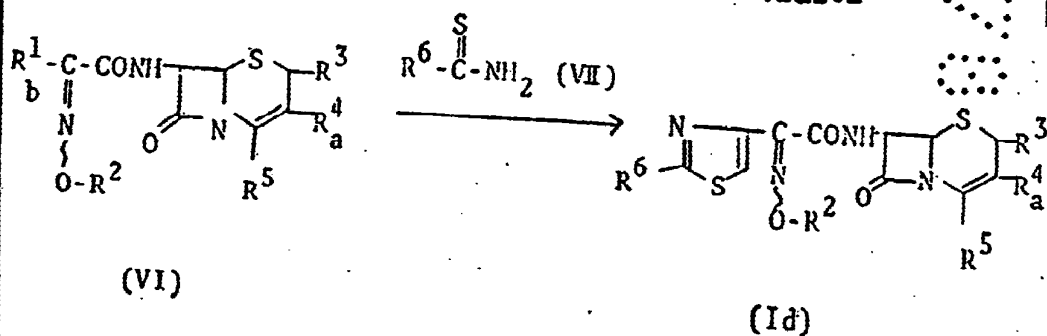
Procedimiento B: Nitrosación en C



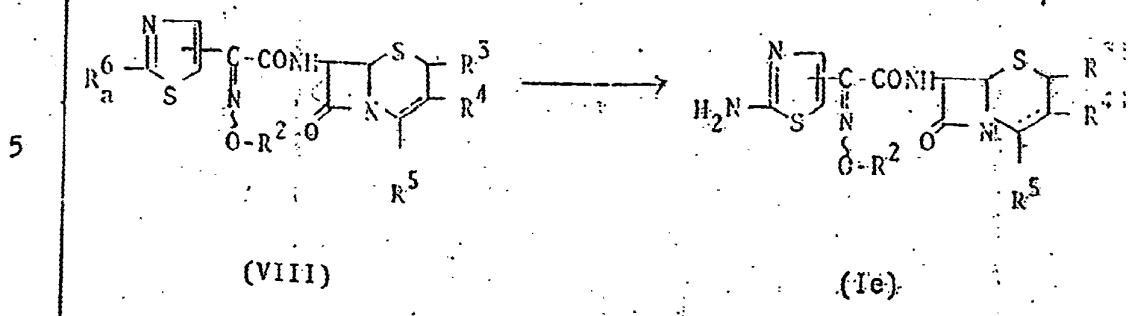
20 Procedimiento C: Esterificación



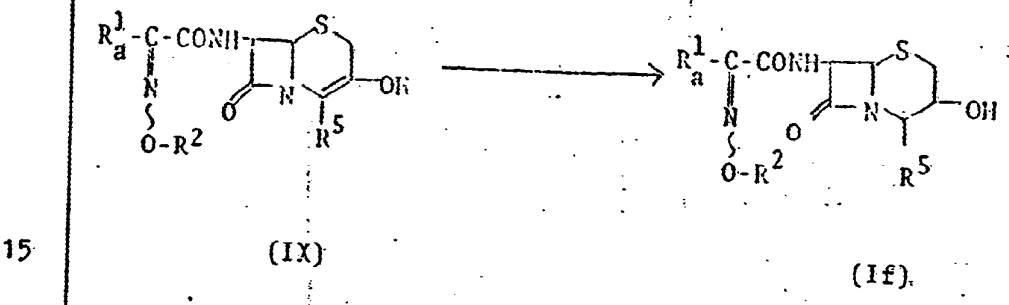
25 Procedimiento D: Formación del anillo del tiazol



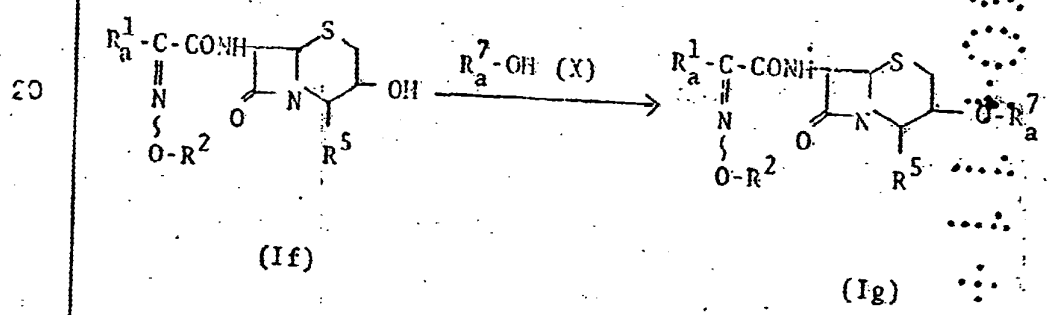
1 Procedimiento E: Eliminación del grupo protector de amino



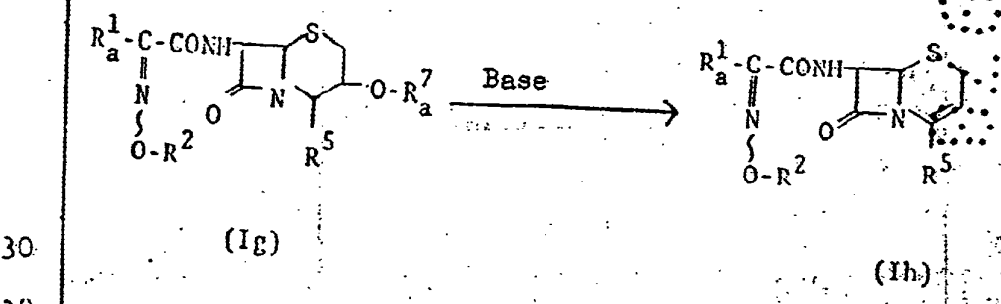
10 Procedimiento F: Formación reductora de 3-hidroxicefam



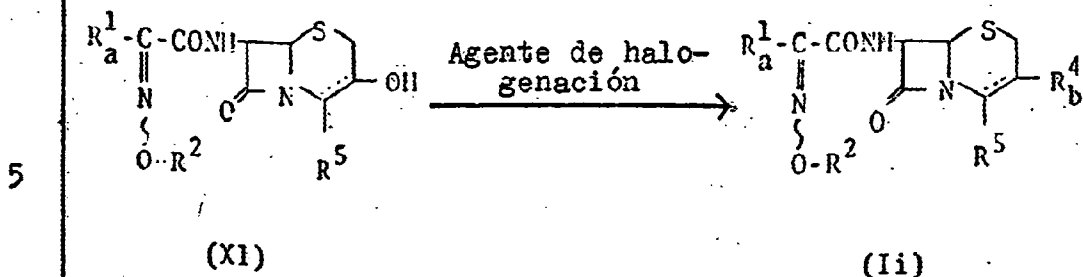
20 Procedimiento G: Acilación en O



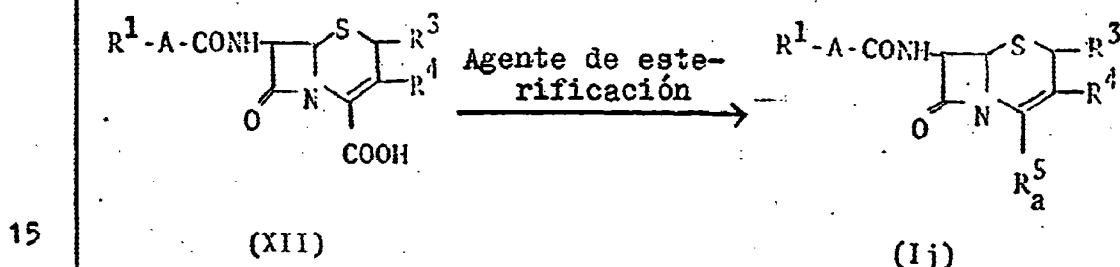
25 Procedimiento H: Formación de 3-cefem



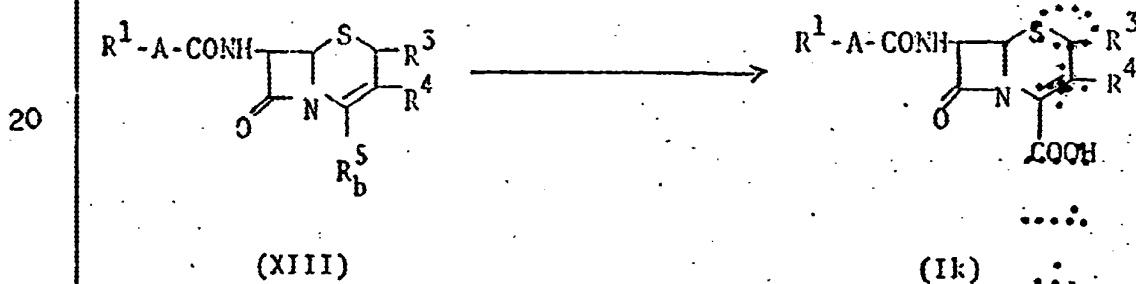
1 Procedimiento I: Halogenación



10 Procedimiento J: Esterificación



20 Procedimiento K: Formación de carboxi



25 donde R_a^2 es un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado; R_b^4 es halógeno; R_a^5 es carboxi esterificado, R_b^5 es carboxi modificado funcionalmente; R_a^6 es amino protegido; R_a^7 es acilo, y R^1 , R_a^1 , R_b^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R_a^4 , R^5 y A son cada uno de ellos como se ha descrito arriba.

30 Los procedimientos anteriores se explicarán en

1 -detalle en lo que sigue.

Procedimiento A: Aclilación en N

5 Se pueden preparar un compuesto (I) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (II) de 7-amino-3-cefem (o cefam), su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo con un ácido carboxílico (III), su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo de acuerdo con una manera convencional de la reacción denominada de amidación, bien conocida en la química de las β -lactamas.

10 El compuesto de partida (III) incluye tanto compuestos conocidos como compuestos nuevos, y el nuevo compuesto (III) se puede preparar de acuerdo con los métodos que se explican más adelante en esta memoria descriptiva.

15 Un derivado reactivo adecuado en el grupo amino del compuesto (II) puede incluir un derivado reactivo convencional como los utilizados en una gran diversidad de reacciones de amidación, por ejemplo, isocianato, isotiocianato, un derivado formado por la reacción de un compuesto (II) con un compuesto de sililo (p.ej. trimetilsililacetamida, bis(trimetilsilil)acetamida, etc.), con un compuesto aldehídico (p.ej. acetaldehído, isopentaldehído, benzaldehído, salicilaldehído, fenilacetaldehído, p-nitrobenzaldehído, m-clorobenzaldehído, p-clorobenzaldehído, hidroxinaftoaldehído, furfural, tiofenocarboaldehído, etc.), o al correspondiente hidrato, acetal, hemiacetal o enolato del mismo), con un compuesto cetónico (p.ej. acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, acetilacetona, acetato de etilo, etc., o el correspondiente acetal, hemiacetal o enolato del mismo), con un compuesto de fósforo (p.ej. oxiclорuro de fósforo, cloruro de fósforo, etc.), o con un

1 compuesto de azufre (p.ej. cloruro de tionilo, etc.), y análogos.

5 Como ejemplos de una sal adecuada del compuesto (II) pueden citarse las sales que se han indicado para el compuesto (I).

10 Un derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi del compuesto (III) puede incluir, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y análogos, y preferiblemente un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido o un bromuro de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (p.ej. ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc.), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, un ácido carboxílico alifático (p.ej. ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, etc.), un ácido carboxílico aromático (p.ej. ácido benzóico, etc.); un anhídrido de ácido simétrico; una amida de ácido activada con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; un éster activado (p.ej. éster cianometílico, éster metoximetílico; éster dimetilaminometílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro-
25 éster fenilfenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolílico, un éster con un com-

30

1 - puesto hidroxilado en N tal como N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc.), y análogos.

5 Los derivados reactivos adecuados de los compuestos (II) y (III) se pueden seleccionar opcionalmente a partir de lo anterior de acuerdo con la clase de compuestos (II) y (III) que se utilicen en la práctica, y con las condiciones de reacción.

10 Una sal adecuada del compuesto (III) puede incluir una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (p.ej. sal de sodio, sal de potasio, etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (p.ej. sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal con una base orgánica tal como
15 una amina terciaria (p.ej. sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de N,N-dimetilanilina, sal de piridina, etc.), una sal con un ácido inorgánico (p.ej. clorhidrato, bromhidrato, etc.), y análogos.

20 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción, o una mezcla
25 opcional de los mismos.

Cuando el agente de acilación (III) se utiliza en una forma de ácido libre o sal en esta reacción, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente de condensación tal como un compuesto de carbodiimida (p.
30 ej. N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfoli-

1 noetilcarbodiimida, n-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohe-
 xil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopro-
 pilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodi-
 5 mida, etc.), un compuesto de bisimidazol (p.ej. N,N'-car-
 bonilbis(2-metilimidazol), etc.), un compuesto de tipo imi-
 na (p.ej. pentametilenetona-N-ciclohexilimina, difenilce-
 tene-N-ciclohexilimina, etc.), un compuesto de éter olefi-
 nico o acetilénico (p.ej. etoxiacetileno, éter β -clorovi-
 niletílico, etc.), 1-(4-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-
 10 -1H-benzotriazol, sal de N-etilbenzisoaxazolio, N-etil-5-
 -fenilisoaxazolio-3'-sulfonato, un compuesto de fósforo (p.
 ej. ácido polifosfórico, fosfito de trialcohilo, polifosfa-
 to de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclorigenato de fós-
 foro, tricloruro de fósforo, clorofosfito de dietilo, clo-
 15 rofosfito de ortofenileno, etc.), cloruro de tionilo, clo-
 ruro de oxalilo, reactivo de Vilsmeier preparado por la
 reacción de dimetilformamida con cloruro de tionilo, oxi-
 cloruro de fósforo, fosgeno o análogos.

20 Con respecto a la geometría del compuesto (I) en
 el que A es un grupo de la fórmula $\overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$ [al que se
 hace referencia de aquí en adelante como "compuesto de
 oximinio" (I)] producido por este procedimiento, debe in-
 25 dicarse que parece existir estereoselectividad entre los
 isómeros sin y anti, como se explica en lo que sigue....

En el caso de que la reacción se conduzca hacién-
 do reaccionar un compuesto (II) o su derivado reactivo en
 el grupo amino o una sal del mismo con un compuesto (III)
 30 en el que A es un grupo de la fórmula: $\overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$ [al
 que se hace referencia de aquí en adelante como "agente de
 acilación de oximinio" (III)] en presencia de un agente

1 - de condensación, por ejemplo pentacloruro de fósforo, clo-
ruro de tionilo, etc., tiende a producirse un isómero anti
del compuesto de oximino (I) como el producto dominante y
el correspondiente isómero sin del mismo apenas puede ais-
5 larse a partir del producto de reacción aun cuando se uti-
lice un isómero sin del agente de acilación de oximino
(III). Puede comprenderse que la tendencia de una tal iso-
merización en la reacción conducida por el método que se
ha explicado arriba es debida al hecho de que el isómero
10 sin, menos estable, tiende a isomerizarse parcial o total-
mente en el correspondiente isómero anti, más estable, en
el curso de tal reacción, por ejemplo, en la etapa denomi-
nada de activación del agente de acilación de oximino (III)
de tal manera que puede aislarse el isómero más estable,
15 es decir, el isómero anti del compuesto de oximino (I) como
producto de la reacción.

De acuerdo con ello, con objeto de obtener un
isómero sin del compuesto de oximino (I) selectivamente y
con rendimiento elevado, es preferible utilizar un isómero
20 sin del agente de acilación de oximino (III); y conducir
la reacción en condiciones de reacción seleccionadas. Es
decir, que puede obtenerse un isómero sin del compuesto de
oximino (I) selectivamente y con alto rendimiento condu-
ciendo la reacción de un compuesto (II) con un isómero sin
25 del agente de acilación de oximino (III), por ejemplo, en
presencia de un reactivo de Vilsmeier como se ha menciona-
do arriba y en condiciones aproximadamente neutras.

El compuesto objetivo (I) y las sales del mismo
son útiles como agentes antimicrobianos, y una parte de
30 ellos pueden utilizarse también como material de partida.

1 en los procedimientos siguientes.

Procedimiento B: Nitrosación en C

5 Pueden prepararse un compuesto objetivo (Ib) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (IV) o su sal con un agente de nitrosación.

10 El compuesto de partida (IV) corresponde al compuesto de 3-cefem (I) en el que R^1 es haloacetilo, R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la fórmula: $-C-R^7$ en la que R^7 es alcoholo inferior y A es metileno, y se puede preparar por el Procedimiento A anterior, preferiblemente por reacción de un compuesto (II) con dicetena y halógeno (p.ej. cloro, bromo, etc.). El compuesto de partida (IV) así preparado puede utilizarse en este procedimiento sin ningún aislamiento y/o purificación.

15 Un agente de nitrosación adecuado puede incluir ácido nitroso y sus derivados convencionales tales como haluro de nitrosilo (p.ej. cloruro de nitrosilo, bromuro de nitrosilo, etc.), nitrito de metal alcalino (p.ej. nitrito de sodio, nitrito de potasio, etc.), nitrito de alcoholo (p.ej. nitrito de butilo, nitrito de pentilo, etc.), y análogos.

25 En el caso de que se utilice una sal de ácido nitroso como agente de nitrosación, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido tal como un ácido inorgánico u orgánico (p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, etc.). Y asimismo, en el caso de que se utilice un éster de ácido nitroso, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino o análogos.

30

1 Esta reacción se realiza usualmente en un disolvente tal como agua, ácido acético, benceno, metanol, etanol, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción. La temperatura de
5 reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente dentro del intervalo que va desde el enfriamiento hasta la temperatura ambiente.

El compuesto (Ib) así preparado y la sal del mismo pueden utilizarse como material de partida en los Procedimientos C y D siguientes.

Procedimiento C: Eterificación

Se pueden preparar un compuesto objetivo (Ic) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (V) o su sal con un agente de eterificación.

15 El compuesto de partida (V) corresponde al compuesto (I) en el que A es un grupo hidroximinometileno, y puede prepararse por los Procedimientos A y B anteriores y también por el Procedimiento D siguiente.

Ejemplos adecuados del agente de eterificación
20 pueden incluir un agente de alcoholación convencional tal como sulfato de dialcoholo (p.ej. sulfato de dimetiló, sulfato de dietilo, etc.), diazoalcano (p.ej. diazometano, diazoetano, etc.), haluro de alcoholo (p.ej. yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, etc.), sulfonato de alcoholo (p.ej. tosilato de metilo, etc.), el correspondiente
25 agente de alquenilación, alquinilación o cicloalcoholación, en el que el resto de hidrocarburo alifático puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado, por ejemplo, haluro de alqueno (p.ej. yoduro de alilo, etc.), haluro de alquino (p.ej. bromuro de propargilo,
30

1 etc.), haluro de cicloalcoholo (p.ej. bromuro de ciclohe-
xilo, etc.), haluro de alcoxi inferior-carbonilalcoholo
(p.ej. yoduro de etoxicarbonilmetilo, etc.), y análogos.

5 En el caso de que se utilice diazoalcano como
agente de eterificación, la reacción se conduce usualmente
en un disolvente tal como éter dietílico, dioxano o cual-
quier otro disolvente que no influya desfavorablemente en
la reacción a una temperatura comprendida dentro de un in-
tervalo que va desde el enfriamiento hasta la temperatura
10 ambiente.

En el caso de que se utilice el otro agente de
eterificación, la reacción se conduce usualmente en un di-
solvente tal como agua, acetona, etanol, éter dietílico,
dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influ-
ya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo
15 de temperatura que va desde el enfriamiento hasta el calen-
tamiento, preferiblemente en presencia de una base tal co-
mo una base inorgánica u orgánica, como ejemplos de las
cuales se hace referencia a las utilizadas para la hidrólisis
20 básica en el Procedimiento E que se ilustra más adelan-
te.

Algunos de los compuestos objetivo (Ic) y de las
sales de los mismos son útiles como agentes antimicrobia-
nos, y algunos de ellos, especialmente el compuesto en el
25 que R¹ es haloacetilo, pueden utilizarse como material de
partida en el Procedimiento D siguiente.

Este procedimiento es un procedimiento alternati-
vo para preparar el compuesto (Ic) en el que R¹ es el gru-
po haloacetilo, y adicionalmente este procedimiento es par-
30 ticularmente preferible y ventajoso para preparar el com-

1 puesto (Ic) en el que R^1 es haloacetilo y R_a^2 es alcoholo inferior, alqueno inferior o alquino inferior sustituidos o insustituidos, más preferiblemente alcoholo inferior.

Procedimiento D: Formación del anillo de tiazol

5 Pueden prepararse un compuesto (Id) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (VI) o su sal con un compuesto de tiourea (VII).

10 El compuesto de partida (VI) corresponde al compuesto de 3-cefem (I) en el que R^1 es haloacetilo, R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la fórmula: $-O-R^7$ en la que R^7 es alcoholo inferior y A es un grupo de la fórmula: $-C=N \sim O-R^2$ en la que R^2 es como se ha definido arriba, y puede prepararse por el o los Procedimientos anteriores A, B y/o C.

15 La reacción se conduce usualmente en un disolvente tal como agua, alcohol (p.ej. metanol, etanol, etc.), benceno, dimetilformamida, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo de temperaturas comprendido entre la temperatura ambiente y el calentamiento.

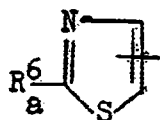
20 Este procedimiento es un procedimiento alternativo y sumamente ventajoso para proporcionar el compuesto activo (Id), especialmente (a) el compuesto (Id) en el que R^2 es hidrógeno y R^6 es amino a partir del compuesto (IV) por la vía del Procedimiento B, y (b) el compuesto (Id) en el que R^2 es alcoholo inferior y R^6 es amino a partir del compuesto (IV) por la vía de los Procedimientos B y C.

Procedimiento E: Eliminación del grupo protector de amino

30 Pueden prepararse un compuesto (Ie) y su sal so-

1 metiendo un compuesto (VIII) o su sal a reacción de elimi-
nación del grupo protector en el grupo amino protegido para
 R_a^6 .

5 El compuesto de partida (VIII) corresponde al
compuesto (I) en el que R^1 es tiazolilo de la fórmula:



10 en la que R_a^6 es amino protegido y A es un grupo
de la fórmula $-C=N \sim O-R^2$ en la que R^2 es como se define
arriba, y puede prepararse, por ejemplo, por el procedi-
miento A anterior.

La reacción de eliminación puede conducirse de
acuerdo con un método convencional tal como hidrólisis, re-
ducción o análogos. Estos métodos pueden seleccionarse de
acuerdo con la clase del grupo protector a eliminar.

15 La hidrólisis puede incluir un método en que se
utiliza un ácido (hidrólisis ácida), una base (hidrólisis
básica) o hidrazina, y análogos.

Entre estos métodos, la hidrólisis en que se uti-
liza un ácido es uno de los métodos comunes y preferibles
20 para eliminar el grupo protector tal como un grupo acilo,
por ejemplo, alcanóilo inferior sustituido o insustituido,
alcoxicarbonilo inferior sustituido o insustituido, aralco-
xi inferior-carbonilo sustituido o insustituido, cicloal-
coxicarbonilo inferior, feniltio sustituido, alcoholideno
25 sustituido, aralcoholideno sustituido, cicloalcoholideno
sustituido o análogos, como ejemplos particulares de los
cuales pueden citarse los indicados como ilustración para
el grupo protector en N, respectivamente.

30 Un ácido adecuado para ser utilizado en esta hi-
drólisis ácida puede incluir un ácido inorgánico u orgáni-

1 co tal como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido
bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídri-
co, resina cambiadora de catión, y análogos. Un ácido pre-
ferible es aquél que puede separarse fácilmente del produc-
5 to de la reacción por un método convencional tal como neu-
tralización o destilación o presión reducida, por ejemplo,
ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o
análogos. El ácido adecuado para la reacción puede selec-
cionarse considerando las propiedades químicas del compues-
10 to de partida y del producto así como la clase del grupo
protector a eliminar. La hidrólisis ácida puede llevarse a
cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Un disolven-
te adecuado puede ser un disolvente orgánico convencional,
agua o una mezcla de ellos, que no influya desfavorable-
15 mente en esta reacción. Particularmente, cuando la hidró-
lisis se conduce con ácido trifluoroacético, la reacción
se puede acelerar por adición de anisol.

La hidrólisis en que se utiliza una base puede
aplicarse para eliminar el grupo protector tal como un gru-
20 po acilo, preferiblemente, por ejemplo, haloalcanoilo (p.
ej. trifluoroacetilo, etc.) y análogos. Una base adecuada
puede incluir, por ejemplo, una base inorgánica tal como
un hidróxido de metal alcalino (p.ej. hidróxido de sodio,
hidróxido de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalino-
25 térreo (p.ej. hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio,
etc.), carbonato de metal alcalino (p.ej. carbonato de so-
dio, carbonato de potasio, etc.), carbonato de metal alcali-
notérreo (p.ej. carbonato de magnesio, carbonato de cal-
cio, etc.), bicarbonato de metal alcalino (p.ej. bicarbona-
30 to de sodio, bicarbonato de potasio, etc.), fosfato de me-

1 - tal alcalinotérreo (p.ej. fosfato de magnesio, fosfato de
calcio, etc.), hidrogenofosfato de metal alcalino (p.ej.
hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato dipotásico,
etc.), o análogos, y una base orgánica tal como acetato de
5 metal alcalino (p.ej. acetato de sodio, acetato de potasio,
etc.), trialkohilamina (p.ej. trimetilamina, trietilamina,
etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina,
1,5-diazabicyclo(4,3,0)-5-noneno, 1,4-diazabicyclo-
(2,2,2)octano, 1,5-diazabicyclo(5,4,0)-7-undeceno, resina
10 cambiadora de anión, o análogos. La hidrólisis en que se
utiliza una base se lleva a cabo a menudo en agua o en un
disolvente orgánico convencional, o una mezcla de los mismos.

15 La hidrólisis en que se utiliza hidrazina puede aplicarse para
eliminación del grupo protector tal como acilo dibásico, por
ejemplo, succinilo, ftaloilo o análogos.

20 La reducción puede emplearse para eliminar un grupo protector
tal como acilo, por ejemplo, haloalcoxi inferior-carbonilo
(p.ej. tricloroetoxicarbonilo, etc.), aralcoxi inferior-carbonilo
sustituido o insustituido (p.ej. benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo,
etc.); 2-piridilmetoxicarbonilo, etc., alcoholilo (p.ej. bencilo,
benzhidrilo, tritilo, etc.) y análogos. Una reducción adecuada
puede incluir, por ejemplo, reducción con utilización de un
25 borohidruro de metal alcalino (p.ej. borohidruro de sodio, etc.),
hidrogenolisis catalítica convencional, y análogas.

30 Y adicionalmente, el grupo protector tal como haloalcoxi inferior-carbonilo
ó 8-quinoliloxicarbonilo puede eliminarse por tratamiento con un metal
pesado tal como

1 - cobre, zinc o análogos.

La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse opcionalmente considerando las propiedades químicas del compuesto de partida y el producto de reacción así como la clase del grupo protector en N y el método a aplicar, y la reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones moderadas tales como con enfriamiento, a la temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

El procedimiento incluye dentro de su alcance aquellos casos en que el carboxi funcionalmente modificado para R⁵ se transforma simultáneamente en el grupo carboxi libre en el curso de la reacción anterior o en el post-tratamiento.

En cuanto a este procedimiento, debe entenderse que el propósito de dicho procedimiento estriba en proporcionar el compuesto generalmente más activo (I') en el que R_a¹ es aminotiazolilo por eliminación del grupo protector en el grupo amino protegido del compuesto (VIII) preparado por los otros procedimientos que se han mencionado arriba o que se mencionan más adelante.

Procedimiento F: Formación reductora de 3-hidroxicefam

Pueden prepararse un compuesto (If) y su sal por reducción de un compuesto (IX) o su sal.

El compuesto de partida (IX) corresponde al compuesto de 3-cefam (I) en el que R¹ es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:



en la que R⁶ es como se define arriba, R³ es hidrógeno, R⁴ es un grupo de la fórmula: -O-R⁷ en la que R⁷ es hidrógeno y A es un grupo de la fór-

1 -mula: $-\overset{1}{\text{C}}=\text{N} \sim \text{O}-\text{R}^2$ en la que R^2 es como se ha definido anteriormente y puede ser preparado, por ejemplo, por el Procedimiento A anterior.

5 El método de reducción aplicado a este procedimiento puede incluir un método convencional que es aplicable para la reducción de un grupo carbonilo cetónico incluyendo su forma enólica tautómera en un grupo hidroximetileno, y el método preferible puede ser la reducción con utilización de un borohidruro de metal alcalino (p.ej. borohidruro de sodio, etc.) o una combinación de un ácido (p.ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, etc.) y un metal (p.ej. zinc, hierro, cobre, etc.), reducción catalítica utilizando un catalizador convencional (p.ej. paladio sobre carbono, esponja de paladio, níquel Raney, platino, negro de platino, etc.), o análogos.

15 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, alcohol (p.ej. metanol, etanol, etc.), dimetilformamida, tetrahidrofurano o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo de temperatura que va desde enfriamiento hasta una temperatura algo elevada.

20 Aunque el compuesto (If) y la sal del mismo así preparados tienen actividades antimicrobianas, son también útiles principalmente como compuestos intermedios, especialmente como material de partida en el Procedimiento G siguiente y en el Procedimiento H posteriormente para la preparación del compuesto de 3-cefem (Ih), más activo.

Procedimiento G: Acilación en O

30 Pueden prepararse un compuesto (Ig) y su sal haciendo reaccionar un compuesto (If) o su sal con un compues

1 to (X), su sal o su derivado reactivo.

5 En cuanto al compuesto (X), como referencia de ejemplos adecuados del resto acilo para R_a^7 pueden citarse los que se han indicado arriba para el grupo acilo correspondiente a R^7 del compuesto (I).

10 El derivado reactivo del compuesto (I) puede ser un haluro de acilo, anhídrido, azida, éster activado, amida activada y análogos, como referencia de los cuales se pueden indicar los ilustrados arriba para el compuesto (III) en el Procedimiento A, preferiblemente un haluro de acilo tal como haluro de alcanóilo inferior (p.ej. cloruro de acetilo, etc.), haluro de aroílo (p.ej. cloruro de benzoílo, etc.), haluro de alcanosulfonilo inferior (p.ej. cloruro de mesilo, bromuro de mesilo, cloruro de etanosulfonilo, etc.), haluro de arenosulfonilo (p.ej. cloruro de tosililo, etc.), una acil-azida tal como alcanosulfonil-azida (p.ej. mesil-azida, etc.), arenosulfonil-azida (p.ej. tosil-azida, etc.) o análogos, y más preferiblemente haluro de alcanosulfonilo inferior o haluro de arenosulfonilo.

20 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o cualquier otro disolvente que no incluya desfavorablemente en la reacción, bajo enfriamiento o a una temperatura ambiente o algo elevada.

25 En el caso de que el haluro de acilo se utilice como agente de acilación, la reacción se conduce generalmente en presencia de una base como se ilustra en el Procedimiento E anterior.

30 Este procedimiento es la primera etapa de acti-

1 -vación para preparar un compuesto de 3-cefem (Ih) más ac-
tivo a partir del compuesto de 3-hidroxicefam (If) por la
vía del compuesto de 3-aciloxicefam (Ig). el cual se trata
sucesivamente con una base en el Procedimiento H siguiente.

5 Procedimiento H: Formación de 3-cefem

Este procedimiento es la etapa final para trans-
formar el compuesto de 3-hidroxicefam (IX) en el compuesto
de 3-cefem (Ih) más activo, o su sal. Esto es, puede pre-
pararse un compuesto (Ih) o su sal por tratamiento de un
10 compuesto (Ig) como se ha preparado en el Procedimiento G
anterior, o su sal, con una base.

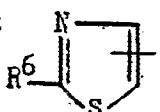
La base preferible incluye una base inorgánica
tal como hidróxido metálico (p.ej. hidróxido de sodio, hi-
dróxido de potasio, etc.), carbonato metálico (p.ej. carbo-
15 nato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio,
etc.), bicarbonato metálico (p.ej. bicarbonato de sodio,
bicarbonato de potasio, etc.), una base orgánica tal como
una amina terciaria (p.ej. trimetilamina, trietilamina,
piridina, etc.), alcóxido de metal alcalino (p.ej. metóxi-
20 do de sodio, etóxido de sodio, etc.) y análogos.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un di-
solvente convencional tal como un alcohol, dimetilformamida,
cloroformo, cloruro de metileno o cualquier otro disol-
vente que no influya desfavorablemente en la reacción, con
25 enfriamiento o a una temperatura ambiente o algo elevada.

Procedimiento I: Halogenación

Puede prepararse un compuesto (Ii) o su sal por
halogenación de un compuesto (XI) o su sal.

El compuesto de partida (XI) corresponde al com-
30 puesto (I) en el que R¹ es tiadiazolilo o tiazolilo de la

1 fórmula:  en la que R⁶ es como se define arriba,
 5 R³ es hidrógeno, R⁴ es un grupo de la fórmula: -O-R⁷ en la que R⁷ es hidrógeno y A es un grupo de la fórmula: $\overset{\cdot}{\text{C}}=\text{N}\sim\text{O}-\text{R}^2$
 en la que R² es como se define arriba, y puede prepararse por los procedimientos que se han explicado arriba.

Un agente de halogenación adecuado puede incluir un compuesto halogenado convencional tal como un haluro de fósforo (p.ej. tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de fosforilo, etc.), cloruro de tionilo y análogos.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como cloroformo, cloruro de metileno, dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción y preferiblemente bajo enfriamiento o a la temperatura ambiente o una temperatura algo elevada.

Procedimiento J: Esterificación

Este procedimiento consiste en proporcionar un compuesto éster (Ij) y su sal para mejorar las propiedades químicas, fisiológicas y/o farmacéuticas del correspondiente compuesto de carboxilo libre (XII), que corresponde al compuesto de 3-cefem (I) en el que R⁵ es carboxi, o su sal.

La esterificación se conduce haciendo reaccionar un compuesto de carboxi libre (XII), su derivado reactivo en el grupo carboxi o una sal del mismo con un agente de esterificación.

El derivado reactivo preferido en el grupo carboxi del compuesto (XII) debe referirse a los del compuesto (III) como se ilustra en el Procedimiento A.

1 El agente de esterificación puede incluir un compuesto hidroxilado y su equivalente reactivo.

5 Ejemplos adecuados del compuesto hidroxilado pueden ser un alcohol sustituido o insustituido tal como alcanol, aralcanol, arenol o análogos, ejemplos particulares de los cuales pueden ser alcohol sustituido tal como

10 alcanoiloxi-alcanol inferior (p.ej. acetoximetanol, propioniloximetanol, butiriloximetanol, pentanoiloximetanol, hexanoiloximetanol, acetoxietanol, propioniloxietanol, butiriloxietanol, pentanoiloxietanol, hexanoiloxietanol, acetoxipropanol, propioniloxipropanol, hexanoiloxipropanol, hexanoiloxihexanol, palmitoiloximetanol, etc.), haloalcanol inferior (p.ej. mono-, di- ó tri-cloroetanol, etc.), cicloalcoholo inferior-alcanol inferior (p.ej. 1-ciclopropiletanol, etc.), aril sustituido-alcanol inferior (p.ej. alcohol 4-nitrobencílico, alcohol 4-clorobencílico, alcohol 4-metoxibencílico, alcohol 3,5-di-terc.butil-4-hidroxibencílico, bis(metoxifenil)metanol, etc.), arenol sustituido (p.ej. 4-metoxifenol, etc.), el alcohol insustituido correspondiente, o análogos.

20 El equivalente reactivo adecuado del compuesto hidroxilado puede incluir un derivado convencional tal como haluro, alcanosulfonato, arenosulfonato o sal del compuesto hidroxilado, diazoalcano, diazoaralcano, y análogos.

25 Un haluro preferible del compuesto hidroxilado puede ser cloruro, bromuro o yoduro.

Un alcanol- ó areno-sulfonato preferible del compuesto hidroxilado puede ser metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, tosilato, o análogos.

30 Una sal preferible del compuesto hidroxilado puede

1 de ser una sal de metal alcalino tal como sal de litio, sal
de sodio, sal de potasio o análogas.

5 Un diazoalcano y un diazoaralcano preferibles pue-
den ser diazometano, diazoetano, diazopropano, difenildia-
zometano, o análogos.

10 La reacción se puede llevar a cabo en presencia
o ausencia de un disolvente tal como N,N-dimetilformamida,
sulfóxido de dimetilo o cualquier otro disolvente que no
influya desfavorablemente en la reacción, y dentro de un
intervalo de temperatura que va desde enfriamiento hasta
calentamiento. El compuesto hidroxilado líquido puede uti-
lizarse también como disolvente en esta reacción.

15 Esta reacción se puede conducir preferiblemente
en presencia de una base inorgánica u orgánica como se ha
ilustrado en el Procedimiento E anterior.

20 En el caso de la preparación de un ariléster sus-
tituido o insustituido (Ij), particularmente de un éster
fenílico sustituido o insustituido, esta reacción debe con-
ducirse haciendo reaccionar a) un compuesto (XII) o su sal
con fenol o su sal en presencia de un agente de condensa-
ción como se ha ilustrado en el Procedimiento A anterior;
o b) un derivado reactivo del compuesto (XII), preferible-
mente un anhídrido de ácido mixto del compuesto (XII) con
fenol o su sal en presencia de una base.

25 En el caso de que se utilice como material de
partida en esta reacción un compuesto (XII), en el que A
es un grupo de la fórmula: $-C=N \sim O-R^2$ en la que R^2 es
un resto de hidrocarburo alifático sustituido con carboxi,
dicho grupo carboxi puede esterificarse también de acuerdo
30 con el reactivo y las condiciones de reacción, y este modo

1 de la reacción se incluye dentro del alcance de este procedimiento.

5 Y adicionalmente, en el caso de que se produzca el compuesto de 2-cefem correspondiente al compuesto (Ij), dicho compuesto de 2-cefem se puede transformar en el compuesto de 3-cefem (Ij) por oxidación y reducción posterior del compuesto oxidado en S resultante de una manera convencional. Este modo de las reacciones se incluye también dentro del alcance de este procedimiento.

10 Procedimiento K: Formación del grupo carboxi

Este procedimiento tiene por objeto proporcionar un compuesto de carboxi libre (Ik) o su sal, especialmente el compuesto (Ik) en el que R^1 es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

15  en la que R^6 es como se define

arriba y A es un grupo de la fórmula: $-C=N \sim O-R^2$ en la que R^2 es como se define arriba, que generalmente exhibe actividades antimicrobianas superiores cuando se compara con el correspondiente compuesto de carboxilo funcionalmente modificado (XIII).

20 De acuerdo con ello, el significado del carboxi funcionalmente modificado en el compuesto (XIII) reside en una fabricación fundamentalmente sintética por procedimiento(s) químico(s) como se ilustra anteriormente en esta memoria.

25 Este procedimiento se lleva a cabo por transformación del grupo carboxi funcionalmente modificado del compuesto de partida (XIII) en grupo carboxi libre, y el carboxi funcionalmente modificado preferido para R^5 en el compuesto (XIII) puede ser un grupo carboxi esterificado

30

1 como se ilustra para R⁵ del compuesto (I).

El método a aplicar para este procedimiento incluye métodos convencionales tales como hidrólisis, reducción y análogos.

5 El método de hidrólisis incluye una hidrólisis convencional utilizando un ácido, una base, una enzima o una preparación enzimática, y análogos.

Como referencia de ejemplos adecuados del ácido y la base pueden citarse los ilustrados en el Procedimiento E anterior, y la hidrólisis ácida o básica puede llevarse a cabo de una manera similar a la del Procedimiento E.

10 Una enzima adecuada incluye una esterasa y una preparación de esterasa que exhibe una actividad de esterasa tal como un caldo de cultivo de microorganismos o materiales transformados a partir de microorganismos, la preparación de tejidos animales o vegetales, o análogos, y preferiblemente un caldo cultivado de microorganismos o material transformado a partir del mismo.

15 Una esterasa a utilizar en la hidrólisis enzimática puede utilizarse no sólo en un estado purificado, sino también en un estado bruto.

20 Se encuentra frecuentemente que una tal esterasa existe ampliamente, por ejemplo, en diversas clases de microorganismos, los cuales pueden aislarse fácilmente a partir de una muestra de suelo y otras fuentes por medios convencionales, y adicionalmente se pueden seleccionar fácilmente a partir de los cultivos almacenados asequibles en instituciones públicas para la recopilación de cultivos tales como ATCC (Colección de Cultivos Tipo Americana, Maryland, EE.UU.), IAM (Instituto de Microbiología Aplicada,

1 Universidad de Tokio, Japón), IFO (Instituto de Fermenta-
 ciones, Osaka, Japón), IID (Instituto para las Enfermedades
 5 Infecciosas, Universidad de Tokio, Tokio, Japón), CBS
 (Centraalbureau voor Schimmelcultures, Bearn, Holanda),
 FERM (Instituto de Investigación de Fermentaciones, Agen-
 cia de Ciencia y Tecnología Industrial, Chiba, Japón) y
 NRRL (Northern Utilization Research and Development Divi-
 sion, Departamento de Agricultura de los EE.UU., Illinois,
 EE.UU.), y análogos.

10 En cuanto al microorganismo que tiene una acti-
 vidad de esterasa, se puede citar como ejemplo uno que per-
 tenece al género *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*,
Flavobacterium, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Micro-*
bacterium, *Escherichia*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Alcali-*
 15 *genes*, *Rhizobium*, *Brevibacterium*, *Kluyvera*, *Proteus*, *Sarci-*
na, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Protaminobacter*, *Comamonas*,
 y análogos.

Ejemplos de los microorganismos arriba citados
 pueden ser *Bacillus subtilis* IAM-1069, IAM-1107, IAM-1214,
 20 *Bacillus sphaericus* IAM-1286, *Corynebacterium equi* IAM-1308,
Micrococcus varians IAM-1314, *Flavobacterium rigeus* IAM-
 -1238, *Salmonella typhimurium* IAM-1406, *Staphylococcus epi-*
dermidis IAM-1296, *Microbacterium flavum* IAM-1642, *Alcali-*
genes faecalis ATCC-8750, *Arthrobacter simplex* ATCC-6946,
 25 *Azotobacter vinelandii* IAM-1078, *Escherichia coli* IAM-1101,
Rhizobium japonicum IAM-0001, *Vibrio metchnikovii* IAM-1039,
Brevibacterium helvolum IAM-1637, *Protaminobacter albofla-*
vum IAM-1040, *Comamonas terrigena* IFO-12685, *Sarcina lutea*
 IAM-1099, *Pseudomonas schuykilliensis* IAM-1055, *Xanthomo-*
 30 *nas trifolii* ATCC-12287 o análogos.

1 En la hidrólisis enzimática, la esterasa puede
ser utilizada preferiblemente en forma de un caldo de cul-
tivo obtenido cultivando microorganismos que tienen una ac-
tividad de esterasa de una manera adecuada, o de su mate-
5 rial transformado.

 El cultivo de microorganismos puede llevarse a
cabo generalmente de un modo convencional. Como medio de
cultivo a utilizar, se puede emplear un medio nutriente
que contenga fuentes de carbono y nitrógeno asimilables y
10 sales inorgánicas. Las fuentes preferidas de carbono son,
por ejemplo, glucosa, sacarosa, lactosa, otros azúcares,
glicerina y almidón. Las fuentes preferidas de nitrógeno
son, por ejemplo, extracto de carne, peptona, harina de
15 gluten, harina de maíz, harina de semilla de algodón, har-
ina de semilla de soja, licor de maceración de maíz, extra-
tos de levadura, hidrolizado de caseína y aminoácidos, así
como nitrógeno inorgánico y orgánico tal como sales de am-
onio (p.ej. sulfato de amonio, nitrato de amonio, fosfato
de amonio, etc.), nitrato de sodio o análogos. Si se desea
20 pueden utilizarse también sales minerales tales como carbo-
nato de calcio, fosfato de sodio o de potasio, sales de
magnesio y sales de cobre, así como diversas vitaminas.

 El pH adecuado del medio de cultivo, la tempera-
tura adecuada para el cultivo y el tiempo de cultivo ade-
25 cuado varían con la clase de los microorganismos a utilizar.
Un pH deseable está comprendido usualmente dentro de un in-
tervalo de pH de 5 a 8. La temperatura se selecciona usual-
mente desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente
35°C. El tiempo de cultivo se selecciona usualmente desde
30 20 horas a 120 horas.

1 El caldo de cultivo per se así obtenido y su ma-
terial transformado pueden emplearse para la hidrólisis en
zimática de este procedimiento. El "material transformado"
del caldo de cultivo significa cualquier preparación que
5 tenga actividad de esterasa, la cual se transforma por me-
dios adecuados convencionalmente para aumentar dicha acti-
vidad de esterasa.

La actividad de esterasa del caldo de cultivo es-
tá presente en las células (intracelularmente) y/o fuera
10 de las células (extracelularmente).

Cuando la actividad existe principalmente en las
células, la preparación siguiente, por ejemplo, puede uti-
lizarse como material transformado del caldo de cultivo:

15 (1) células brutas; separadas del caldo de culti-
vo de maneras convencionales tales como filtración y centri-
fugación,

(2) células desecadas; obtenidas por secado de di-
chas células brutas de maneras convencionales tales como
liofilización y secado a vacío,

20 (3) un extracto exento de células; obtenido por
destrucción de dichas células brutas o secas de maneras con-
vencionales (p.ej. trituración de las células con alúmina;
arena de mar, etc., o tratamiento de las células con ondas
ultrasonoras), o

25 (4) una solución de enzima; obtenida por purifi-
cación o purificación parcial de dicho extracto exento de
células de un modo convencional.

Cuando la actividad existe principalmente fuera
de las células, se puede utilizar por ejemplo la preparación
30 siguiente como material transformado:

- 1 (1) un medio sobrenadante o un filtrado; obtenido a partir del caldo de cultivo de un modo convencional,
- (2) una solución de enzima; obtenida por purificación o purificación parcial de dicho medio sobrenadante
- 5 o filtrado de un modo convencional.

La hidrólisis enzimática se conduce poniendo en contacto el compuesto (XIII) con el caldo de cultivo del microorganismo o su material transformado en un medio acuoso tal como agua o una solución tampón (p.ej. un tampón de fosfato, etc.), preferiblemente en presencia de un agente tensioactivo convencional. Es decir, que la reacción se conduce usualmente por adición del compuesto (XIII) al caldo de cultivo del microorganismo o su material transformado líquido (p.ej. medio sobrenadante, filtrado, solución de enzima, etc.), o a la solución o suspensión del caldo de cultivo o su material transformado en un medio acuoso.

10

15 Algunas veces, es preferible la agitación de dicha mezcla de reacción.

El pH de la mezcla de reacción, la concentración de los sustratos, el tiempo de reacción y la temperatura de reacción preferidos pueden variar con las características del caldo de cultivo o su material transformado a utilizar, o del compuesto (XIII) a utilizar. Sin embargo, las condiciones de reacción se seleccionan preferiblemente dentro de un intervalo de pH de 4 a 10, más preferiblemente a un pH de 6 a 8, a una temperatura de 20 a 50°C, más preferiblemente entre 25 y 35°C, y durante 1 a 100 horas. La concentración del compuesto de partida (XIII) a utilizar como sustrato en la mezcla de reacción puede estar comprendida dentro del intervalo de 0,1 a 100 mg. por ml, preferi-

20

25

30

1 - blemente de 1 a 20 mg por ml.

El método de la reducción para este procedimiento puede llevarse a cabo de una manera similar a la del Procedimiento E anterior.

5 Este procedimiento incluye dentro de su alcance aquellos casos en que el grupo protector del amino protegido para R⁶, que es un sustituyente en el grupo tiazolilo para R¹, se elimina y/o el grupo carboxi esterificado, que es un sustituyente opcional en el resto de hidrocarburo alifático para R² en el grupo A, se transforma en grupo carboxi libre en el curso de la reacción o del post-tratamiento.

10 El compuesto obtenido de acuerdo con los procedimientos que se han explicado arriba puede aislarse y purificarse de un modo convencional.

15 En el caso en que el compuesto objetivo (I) tiene carboxi libre para R⁵ y/o amino libre para R⁶, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable por un método convencional.

20 Tanto el compuesto objetivo (I), como el compuesto (I'), su sal farmacéuticamente aceptable y el bioprecursor de la misma, exhiben altas actividades antimicrobianas que inhiben el desarrollo de una gran diversidad de microorganismos patógenos que incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y son útiles como agentes antimicrobianos.

25 Y adicionalmente, el compuesto (I'') y su sal son nuevos y útiles como intermediarios para preparar el compuesto activo (I'), su sal farmacéuticamente aceptable el bioprecursor del mismo.

30 De acuerdo con los procedimientos antes mencionados, se pueden preparar más específicamente los compues-

1 - los siguientes:

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-
acetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-
acetamido]-2,3-dimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)

ácido 7-[2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiimino-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

10 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-
acetamido]-3-tosiloxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoace-
tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoace-
tamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isopropoxiimi-
noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

20 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimino-
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimino-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isobutiloxiimi-
noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiimino-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-hexiloxiimi-
noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

30 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-ciclohexilo-

- 1 -xiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-aliloxiimino-}$
 acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-propargiloxi-}$
 5 iminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-etoxicarbonil-}$
 metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-carboximetoxi-}$
 iminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 10 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-n-pentiloxi-}$
 iminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-(2,2,2-tri-}$
 fluoroetoxiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero
 sin)
 15 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-(2-cloroeto-}$
 xiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-(2,2,2-tri-}$
 fluoroetoxiimino)acetamido 7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero sin)
 20 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-formamido-4-tiazolil})-2\text{-metoxilmi-}$
 noacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-metoxiimino-}$
 acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-n-octiloxiimi-}$
 25 noacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-(2,3,3-trifluo-}$
 ro-2-propeniloxiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero sin)
 ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right] 2-(2\text{-amino-4-tiazolil})-2\text{-lauroiloxime-}$
 30 toxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

1 ácido 7-[2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-n-hexiloxi-
iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoximino-
acetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoximino-
acetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxi-
iminoacetamido]-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin)

10 ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-trifluorometo-
ximinoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin);

los correspondientes derivados modificados fun-
cionalmente tales como

15 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do]-3-cefem-4-carboxilato de hexanoilmetilo (isómero sin)

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do]-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero
sin)

20 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do]-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin)

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
(isómero sin)

25 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetami-
do]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isóme-
ro sin)

7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-propoxiiminoaceta-
mido]-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
(isómero sin)

30 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-isobutoximinoaceta-

1 -mido 7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
(isómero sin);

las sales correspondientes tales como

5 7- \square 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin)

7- \square 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de calcio (isómero sin)

7- \square 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxilato de magnesio (isómero sin)

10 sal de arginina del ácido 7- \square 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 sal de lisina del ácido 7- \square 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

clorhidrato del ácido 7- \square 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 Con objeto de demostrar la utilidad del compuesto activo (I'), se muestran en lo que sigue los datos de ensayo de algunos compuestos (I') representativos.

1. Actividad antibacteriana in vitro:

(1) Método de ensayo:

25 Se determinó la actividad antibacteriana in vitro por el método de dilución en placa de agar doble como se describe a continuación.

30 La cantidad tomada con un anillo estándar para cultivos bacteriológicos de la dilución a un volumen 100 veces mayor de un cultivo dejado durante una noche de cada

1 cepa de ensayo en caldo de Tripticasa-soja se vetó sobre
 agar de infusión de corazón (agar HI) que contenía concen-
 traciones graduales del compuesto de ensayo y se incubó a
 37°C durante 20 horas. La concentración inhibidora mínima
 5 (MIC) se expresó en microgramos/ml (µg/ml).

(2) Compuestos de ensayo:

Nº.

- 1 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoaceta-
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 10 2 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoaceta-
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 3 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetami-
 do]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 4 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoaceta-
 mido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 15 5 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-propoxiiminoace-
 tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 6 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiiminoace-
 tamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 20 7 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-aliloxiiminoaceta-
 mido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 8 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxiimino-
 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 9 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxiimino-
 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 25 10 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-hexiloxiimino-
 acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 11 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-ciclohexiloxiimi-
 noacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 30 12 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2-cloroetoxiimino)-

1

acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

13 ... Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido 7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)].

5

10

15

20

25

30

16038



16038

(3) Resultados de ensayo:

M.I.C. ($\mu\text{g/ml}$)

Compuesto N.º. Cepas de ensayo	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	6,25	0,39	3,13	12,5	1,56	0,78	1,56	1,56
<i>Escherichia coli</i> . NIHJ JC-2	$\leq 0,025$	0,1	0,05	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1
<i>Proteus vulgaris</i> . IAM-1025	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,05	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 20	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
<i>Proteus mirabilis</i> 18	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,0125	0,1	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	0,39	6,25	$\leq 1,56$	6,25	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$
<i>Serratia marcescens</i> 35	1,56	12,5	0,78	50	3,13	6,25	1,56	3,13

1
5
10
15
20
25
30

Compuesto N°.	9	10	11	12	13
Cepas de ensayo					
Staphylococcus aureus 209P JC 1	0,39	1,56	0,39	1,56	1,56
Escherichia coli NIHJ JC-2	3,13	1,56	3,13	0,1	0,2
Proteus vulgaris IAM-1025	0,39	0,2	0,78	≤ 0,025	≤ 0,025
Klebsiella pneumoniae 20	0,2	0,05	0,39	0,1	0,05
Proteus mirabilis 18	1,56	0,78	1,56	0,2	0,2
Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490	3,13	≤ 1,56	≤ 1,56	≤ 1,56	≤ 1,56
Serratia marcescens 35	3,13	12,5	12,5	12,5	6,25



1 (3) Resultados de ensayo:

Bacterias de ensayo	Células inoculadas/ratón	DE ₅₀ (s.c.) (mg/kg)		MIC (µg/ml.)		
		Compuestos de ensayo		Cantidad de Inoculante	Compuestos de ensayo	
		1	referencia		1	referencia
Escherichia coli 54	1,1 x 10 ⁷	0,95	2,8	10 ⁰ *1	0,78	3,13
				10 ⁻² *2	0,05	0,1
Klebsiella pneumoniae 39	8 x 10 ⁶	<0,98	0,995	10 ⁰	0,39	3,13
				10 ⁻²	≤0,025	0,05
Proteus rettgeri 24	9,9 x 10 ⁶	0,39	1,171	10 ⁰	1,56	50
				10 ⁻²	≤0,025	0,1
Serratia Marcescens 58	1,2 x 10 ⁷	3,562*3	31,427*3	10 ⁰	25	50
				10 ⁻²	0,39	1,56

* 1 : Cultivo obtenido durante la noche

* 2 : Dilución a volumen 100 veces mayor del cultivo obtenido durante la noche

* 3 : Tratado con dos dosis fraccionadas 1 hora y 3 horas después de la infección.

3. Toxicidad aguda:

(1) Método de ensayo:

25 Se utilizaron diez ratas macho y 10 ratas hembra de 6 semanas de edad (cepa JCL-SD) por grupo. Se administró el compuesto de ensayo disuelto en agua destilada subcutánea e intravenosamente a los animales. Estos animales se observaron durante siete días después de la administración de las dosis. Se calcularon los valores DL₅₀ a partir del número de animales muertos, por el método Litchfield-

1 -Wilcoxon.

(2) Compuesto de ensayo:

Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiimino-
acetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5

(3) Resultados del ensayo:

Animal de ensayo	Sexo	DL ₅₀ (mg/kg)	
		s.c.	i.v.
Rata	Macho	>8000	aproximada- mente 8000
	Hembra	>8000	>8000

10

4. Susceptibilidad de absorción

(1) Método de ensayo:

15

Se administró el compuesto de ensayo oralmente a un grupo de 5 ratas (cepa JCL-SD, de 6 semanas de edad, machos) que se habían tenido en ayunas. Se recogieron muestras de bilis y orina a las 0 y 6 y 24 horas. Se determinaron las concentraciones del compuesto de ensayo en las muestras por bioensayo (método del disco) utilizando *Bacillus subtilis* ATCC-6633 como organismo de ensayo, y se calcularon las recuperaciones en bilis y orina.

20

(2) Compuesto de ensayo:

Acido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxi-
iminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25

(3) Resultado de ensayo:

La recuperación total en bilis y orina en 24 horas fue 22,8%.

30

Para administración profiláctica y/o terapéutica, el compuesto activo (I') de la presente invención se

1 utiliza en forma de preparación farmacéutica convencional
que contiene dicho compuesto, como ingrediente activo, en
mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables tales co
mo un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico,
5 que es adecuado para administración oral, parenteral o ex-
terna. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en for
ma sólida tal como en cápsulas, tabletas, grageas, unguen-
tos o supositorios, o en forma líquida tal como en solución,
10 suspensión, o emulsión. Si es necesario, pueden incluirse
en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares,
agentes estabilizadores, agentes humectantes o emulsifican
tes, tampones y los otros aditivos usados comúnmente.

Si bien la dosis de los compuestos puede variar,
y puede depender también de la edad y condiciones del pa-
15 ciente, de la clase de enfermedad y del grado de infección,
así como de la clase del compuesto activo (I') a aplicar,
etc., una dosis simple media de aproximadamente 50 mg, 100
mg, 250 mg y 500 mg del compuesto activo (I') es suficien-
te para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacte-
20 rias patógenas. En general, el compuesto activo (I') puede
administrarse en una cantidad comprendida entre 1 mg/kg. y
100 mg/kg, preferiblemente entre 5 mg/kg y 50 mg/kg.

El compuesto de partida (III) se puede preparar
como se ilustra a continuación.

25

30

16038

1 donde R_a^2 es un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado;

R_a^6 es amino protegido;

5 X es halógeno;

Y es alcóxicarbonilo inferior, y

Z es alcohol inferior.

Cada uno de los procedimientos anteriores se explican en lo que sigue.

10 Procedimiento 1: Eterificación

Puede prepararse el compuesto (IIIb) y (IIIa) haciendo reaccionar un compuesto (III_a) ó (III_c) con un agente de eterificación, respectivamente.

15 Esta reacción puede conducirse sustancialmente del mismo modo que el Procedimiento C antes mencionado.

Procedimiento 2: Formación del anillo de tiazol

20 El compuesto (III_c) y el compuesto (III_d) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto (III_a) ó (III_b) con un compuesto de tiourea (VII_e), respectivamente, y adicionalmente se puede preparar el compuesto (III_e) haciendo reaccionar un compuesto (III_b) con tiourea.

Esta reacción puede conducirse sustancialmente de la misma manera que el Procedimiento D antes mencionado.

25 Procedimiento 3: Eliminación del grupo protector de amino

Pueden prepararse los compuestos (III_e) y (III_g) sometiendo un compuesto (III_d) ó (III_f) a reacción de eliminación del grupo protector en el grupo amino protegido para R_a^6 , respectivamente.

30

1 Esta reacción se puede llevar a cabo sustancialmente del mismo modo que el Procedimiento E antes mencionado.

Procedimiento 4: Formación de carboxi

5 Pueden prepararse el compuesto (III_f), (III_g) y (III_j) por transformación del grupo carboxi esterificado de un compuesto (III_d), (III_e) ó (III_i) en grupo carboxi libre, respectivamente.

10 Esta reacción puede conducirse sustancialmente del mismo modo que el Procedimiento K antes mencionado.

Procedimiento 5: Oximación

Se puede preparar también el compuesto (I_f) haciendo reaccionar un compuesto (III_h) con un derivado de hidroxilamina (XIV) o con su sal.

15 El derivado de hidroxilamina (XIV) puede ser hidroxilamina sustituida con un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado, como referencias particulares de los cuales pueden citarse los que se han dado anteriormente como ejemplos. Una sal adecuada del derivado de hidroxilamina (XIV) puede ser el clorhidrato, bromhidrato, sulfato o análogas.

20 La reacción se lleva a cabo usualmente en un disolvente convencional tal como agua, alcohol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, piridina o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción, o una mezcla de los mismos, y la temperatura de reacción no es crítica.

30 En el caso de que se utilice como reactivo una sal del derivado de hidroxilamina (XIV), la reacción se

1 conduce preferiblemente en presencia de una base convencio-
nal.

Procedimiento 6: Formación del anillo de tiazol

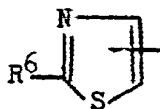
5 Puede prepararse el compuesto (III₁) haciendo
reaccionar un compuesto (XV) con un derivado de hidrazina
(XVI), y haciendo reaccionar luego el compuesto resultante
(XVII) con un dihaluro de azufre (XVIII).

Entre los compuestos de partida (III), el compues-
to de la fórmula:



en la que R_a¹ es tiadiazolilo o tiazolilo de la fórmula:

15



en la que R⁶ es amino o amino protegido, R_a^{2'} es
alcoholo, alquenoilo o alquinoilo que tiene más de un átomo
de carbono o cicloalcoholo que puede estar sustituido con
halógeno, carboxi o carboxi esterificado,

20 R⁸ es hidrógeno o alcoholo inferior,

con la condición de que R⁶ es amino que puede estar prote-
gido con formilo, y R⁸ es hidrógeno, cuando R_a^{2'} es etilo,
isopropilo o alilo,

es nuevo y útil como material de partida en el

25 Procedimiento A antes mencionado.

Como referencia de ejemplos particulares de cada
definición en lo que antecede pueden citarse los que se
han explicado anteriormente.

30 Los ejemplos que siguen se dan solamente para ex-
plicar esta invención con más detalle.

1 Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo A

5 (1) Una solución de 2-metoxiiminoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (34,6 g) y t-butoxicarbonilhidrazina (26,4 g) en etanol (200 ml) se agitó durante 7,5 horas a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche para que precipitasen cristales. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron para dar 2-metoxiimino-3-t-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (41,7 g), punto de fusión (p.f.) 144 a 145°C.

10 I.R. ν Nujol : 3200, 1750, 1705, 1600, 1520 cm^{-1}
máx.

15 RMN δ ppm (CDCl_3) : 8,52 (1H, s ancho), 4,35 (2H, q, J=7Hz), 4,10 (3H, s), 2,00 (3H, s), 1,50 (9H, s), 1,33 (3H, t, J=7Hz).

20 (2) Se añadió dicloruro de azufre (15,9 ml) con agitación a la temperatura ambiente a una solución de 2-metoxiimino-3-t-butoxicarbonilhidrazonobutirato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (14,36 g) en cloruro de metileno (150 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla de reacción agua de hielo (300 ml), y la capa de cloruro de metileno se lavó con agua, con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando una mezcla de benceno y n-hexano

25
30

1 (19:1) como eluyente para dar primeramente 2-metoxiimino-
-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin)
(1,8 g), p.f. 77 a 79°C.

5 I.R. \vee Nujol : 1720, 1595 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ ppm (CDCl_3) : 8,92 (1H, s), 4,46 (2H,
q, J=7Hz), 4,06 (3H, s),
1,38 (3H, t, J=7Hz)

10 A partir de las fracciones subsiguientes, se ob-
tuvo 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acetato de eti-
lo (isómero anti) (0,7 g) como un aceite.

I.R. \vee Película : 1730, 1590 cm^{-1}
máx.

15 R.M.N. δ ppm (CDCl_3) : 9,38 (1H, s), 4,47 (2H, q,
J=7Hz), 4,20 (3H, s), 1,40
(3H, t, J=7Hz)

(3) Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de
sodio (6,7 ml) a una solución de 2-metoxiimino-2-(1,2,3-tia-
diazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (1,2 g) en metan-
20 nol (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a la
temperatura ambiente. Se separó el metanol por destilación
de la mezcla de reacción y se añadió agua al residuo. La
mezcla se lavó con éter, se ajustó a pH 1 con ácido clorhí-
drico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto
25 se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de so-
dio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el disol-
vente por destilación para dar prismas de ácido 2-metoxiimi-
no-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,7 g),
p.f. 110 a 113°C.

1 I.R. ν Nujol : 2750-2150, 1730, 1595 cm^{-1}
 máx.
 R.M.N. δ ppm (d_6 -SODM) : 9,47 (1H, s), 4,01 (3H,
 s)

5 Ejemplo B

(1) Se añadió carbonato de potasio pulverizado (160 g) a una solución de 2-hidroximinoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (152 g) en acetona (500 ml). Se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (130 g) a aquella con agitación durante 1 hora a 45-50°C y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se separó por filtración un material insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. El material insoluble filtrado se disolvió en agua (500 ml) y esta solución se añadió al residuo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (300 ml). El extracto se lavó dos veces con agua (200 ml) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo se destiló a presión reducida para dar un aceite incoloro de 2-metoximinoacetato de etilo (una mezcla de isómeros sin y anti) (145,3 g), punto de ebullición (p.eb.) 55 a 64°C/0,5 mm Hg.

25 I.R. ν película : 1745, 1695, 1600 cm^{-1}
 máx.
 R.M.N. δ ppm (CDCl_3) : 4,33 (4H, q, J=8Hz),
 4,08 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,40
 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,33 (6H,
 7, J=8Hz)

30 (2) Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo

1 (235 ml) durante 20 minutos con agitación y enfriando con
 hielo a una solución de 2-metoxiiminoacetato de etilo
 (isómero sin) (500 g) en ácido acético (500 ml), y la mezcla
 se agitó durante una noche bajo enfriamiento con agua. Se
 5 introdujo nitrógeno gaseoso en la mezcla de reacción duran-
 te 2 horas, y la mezcla resultante se vertió en agua (2,5
 litros). Después de extraer con cloruro de metileno (500
 ml) y dos veces más con cloruro de metileno (200 ml), los
 extractos se reunieron. Los extractos reunidos se lavaron
 10 con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se
 ajustaron a pH 6,5 por adición de agua (800 ml) y bicarbo-
 nato de sodio. Se separó la capa de cloruro de metileno, se
 lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó
 sobre sulfato de magnesio. Se separó el disolvente por des-
 15 tilación para dar 2-metoxiimino-4-cloroacetato de eti-
 lo (isómero sin) (559 g).

I.R.) película : 1735, 1705 cm^{-1}
 máx.

20 (3) Se añadió 2-metoxiimino-4-cloroacetato
 de etilo (isómero sin) (50 g) durante 3 minutos con agita-
 ción a la temperatura ambiente a una solución de tiourea
 (18,4 g) y acetato de sodio (19,8 g) en una mezcla de meti-
 tanol (250 ml) y agua (250 ml). Después de agitar durante
 35 minutos a 40-45°C, la mezcla de reacción se enfrió con
 25 hielo y se ajustó a pH 6,3 con una solución acuosa satura-
 da de bicarbonato de sodio. Después de agitar durante 30
 minutos a la misma temperatura, los precipitados se reco-
 gieron por filtración, se lavaron con agua (200 ml), y lue-
 go con éter diisopropílico (100 ml), y se secaron para dar
 30 cristales incoloros de 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-

1 -4-il)acetato de etilo (isómero sin) (37,8 g), p.f. 161 a
162°C.

I.R. ν Nujol máx. : 3400, 3300, 3150, 1725, 1630,
5 1559 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (CDCl_3): 6,72 (1H, s), 5,91 (2H,
s ancho), 4,38 (2H, q, J=7Hz),
4,03 (3H, s), 1,38 (3H, t, J=7Hz)

(4) Se añadió etanol (10 ml) a una suspensión de
10 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo
(isómero sin) (2,2 g) en una solución acuosa 1N de hidróxi-
do de sodio (12 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas
a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó
a pH 7,0 con ácido clorhídrico al 10% y se separó el etanol
15 por destilación a presión reducida. La solución acuosa re-
sidual se lavó con acetato de etilo, se ajustó a pH 2,8 con
ácido clorhídrico al 10% y se agitó bajo enfriamiento con
hielo para que precipitasen cristales. Los cristales se re-
cogieron por filtración, se lavaron con acetona y se recri-
20 talizaron en etanol para dar agujas incoloras de ácido 2-ma-
toxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)
(1,1 g).

I.R. ν Nujol máx. : 3150, 1670, 1610, 1585 cm^{-1}

25 R.M.N. δ ppm (d_6 -SODM) : 7,20 (2H, s ancho),
6,85 (1H, s), 3,83 (3H, s)

Ejemplo C

(1) Se añadió cloruro de sulfurilo (35,2 g) todo
de una vez a la solución agitada de 2-etoxiimino-3-oxobu-
30 tirato de etilo (isómero sin, 48,9 g) en ácido acético (49

1 ml) a la temperatura ambiente, y se agitó a la misma tempe-
ratura durante 1 hora. Después de añadir la solución resul-
tante sobre agua (200 ml), la solución se extrajo con clo-
ruro de metileno. El extracto se lavó con una solución acuosa
5 saturada de cloruro de sodio, se neutralizó con una so-
lución acuosa de bicarbonato de sodio y se lavó con agua.
La solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concen-
tró a presión reducida para dar 2-etoxiimino-3-oxo-4-cloro-
butirato de etilo (isómero sin, 53,8 g), aceite amarillo
10 pálido.

(2) Una mezcla de 2-etoxiimino-3-oxo-4-clorobuti-
rato de etilo (isómero sin, 38,7 g), tiourea (13,2 g), ace-
tato de sodio (14,3 g), metanol (95 ml) y agua (95 ml) se
agitó a 48°C durante 40 minutos. Después que la solución re-
15 sultante se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa de bi-
carbonato de sodio, los precipitados que se formaron se re-
cogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropíli-
co para dar 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetato de
etilo (isómero sin, 14,7 g), p.f. 130 a 131°C.

20 I.R. ν Nujol : 3450, 3275, 3125, 1715, 1620 cm^{-1}
máx.

(3) Se añadió 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiimi-
noacetato de etilo (isómero sin, 5 g) a una mezcla de hidró-
xido de sodio 1N (45,9 ml) y etanol (30 ml) y se agitó a
25 la temperatura ambiente durante 5 horas. Después de separar
el etanol de la solución resultante a presión reducida, el
residuo se disolvió en agua (60 ml) y se ajustó a pH 2,0
con ácido clorhídrico al 10%. La solución se sometió a sa-
lificación, y los precipitados se recogieron por filtración
30 y se secaron para dar ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxi-

1 iminoacético (isómero sin, 2,9 g).

I.R. ν Nujol : 3625, 3225 (inflexión), 3100,
máx.
1650, 1615 cm^{-1}

5 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 1,20 (3H, t, J=7Hz),
4,09 (2H, q, J=7Hz), 6,82 (1H, s),
7,24 (2H, s ancho).

(4) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
10 -etoxiiminoacético (isómero sin, 100 g), ácido fórmico
(85,5 g) y anhídrido acético (190,1 g) de una manera simi-
lar a la del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamido-
tiazol-4-il)-2-etoxiiminoacético (isómero sin, 99,1 g).

I.R. ν Nujol : 3200, 3140, 3050, 1700 cm^{-1}
máx.

15 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,18 (3H, t, J=6Hz),
4,22 (2H, q, J=6Hz), 7,56
(1H, s), 8,56 (1H, s), 12,62
(1H, s ancho).

Ejemplo D

20 (1) A una suspensión de 2-hidroxiimino-3-oxobuti-
rato de etilo (isómero sin, 15 g) y carbonato de potasio
(19,8 g) en acetona (75 ml) se añadió gota a gota yoduro
de propilo (16,2 g) con agitación, y la mezcla se agitó a
la temperatura ambiente durante 1,5 horas. La sustancia
25 insoluble se recogió por filtración y se lavó con acetona.
Los lavados y el filtrado se reunieron y se evaporaron a
sequedad a presión reducida. Se añadió agua al residuo re-
sultante, y la solución acuosa se extrajo dos veces con
30 cloroformo. El extracto se lavó con una solución acuosa
de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y

1 luego se evaporó a sequedad a presión reducida para dar
3-oxo-2-propoxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 15,4 g),
aceite.

5 (2) Se disolvieron 3-oxo-2-propoxiiminobutirato
de etilo (isómero sin, 15,4 g) y cloruro de sulfurilo
(10,6 g) en ácido acético (15,4 ml), se calentó moderada-
mente a 35-40°C durante 10 minutos con agitación, y luego
se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas más. La
mezcla de reacción se vertió en agua de hielo (200 ml) y
10 la mezcla resultante se extrajo dos veces con cloroformo.
El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de
sodio, dos veces con una solución acuosa saturada de bicar-
bonato de sodio y una sola vez con agua, por este orden,
se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se evaporó a se-
15 quedad a presión reducida para dar 4-cloro-3-oxo-2-propoxi-
iminobutirato de etilo (isómero sin, 15,4 g), aceite.

I.R.) película : 1740, 1710, 1695, 1455 cm^{-1} :
máx.

20 (3) Se disolvieron 4-cloro-3-oxo-2-propoxiimino-
butirato de etilo (isómero sin, 15,4 g), tiourea (4,97 g)
y acetato de sodio hidratado (8,89 g) en una mezcla de agua
(40 ml) y etanol (50 ml), y se agitó el todo a 40°C duran-
te 1 hora.

25 La mezcla de reacción se ajustó a pH 6,5 con una
solución acuosa saturada de carbonato de potasio bajo en-
friamiento y se agitó a la misma temperatura durante media
hora. Los cristales que precipitaron se recogieron por fil-
tración, se lavaron con agua y éter diisopropílico, y lue-
go se secaron para dar 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimi-
30 noacetato de etilo cristalino (isómero sin, 10,55 g), p.f.

1 -142-144°C.

I.R. ν Nujol : 3460, 3260, 3120, 1720, 1620,
máx. 1540 cm^{-1}

5 R.M.N. δ ppm (d_6 -SODM): 0,88 (3H, t, J=7Hz),
1,27 (3H, t, J=6Hz), 1,60 (2H, sextete, J=7Hz), 4,04 (2H, t, J=7Hz),
4,28 (2H, q, J=6Hz), 6,86 (1H, s),
7,23 (2H, s)

10 (4) Una solución de 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 10 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (39 ml), metanol (39 ml) e hidróxido de sodio 1N (75,8 ml) se agitó a 35-40°C durante 5 horas.

15 Después que la solución resultante se concentró a presión reducida, el residuo acuoso se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico el 10%. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiiminoacético (isómero sin, 6,2 g), p. f. 161°C (descomposición).

20 I.R. ν Nujol : 3380, 3120 (ancho), 1630, 1610,
máx. 1460 cm^{-1}

25 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 0,89 (3H, t, J=7Hz),
1,63 (2H, sextete, J=7Hz), 4,05
(2H, t, J=7Hz), 6,83 (1H, s),
6,9 - 8,8 (3H, ancho)

30 (5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacético (isómero sin, 21,8 g), anhídrido acético (38,8 g) y ácido fórmico (17,5 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(5), y luego el aceite obtenido se trituró

1 con éter diisopropílico para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacético (isómero sin, 19,2 g), p.f. 164°C (descomposición).

5 I.R. \vee Nujol : 3200, 3120, 3050, 1700, 1550
máx cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm): 0,92 (3H, t, J=7Hz),
1,67 (2H, sextete, J=7Hz),
4,12 (2H, t, J=7Hz), 7,53
10 (1H, s), 8,54 (1H, s)

Ejemplo E

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 30 g), yoduro de isopropilo (32,5 g), carbonato de potasio (39,5 g) y acetona (150 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(1) para dar 2-isopropoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 35,4 g), aceite.

I.R. \vee película : 1745, 1690, 1600 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 1,33 (3H, t, J=7Hz);
20 1,35 (6H, d, J=6Hz), 2,32 (3H, s), 4,1~4,7 (3H, m).

(2) Se trataron 2-isopropoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 35,4 g), cloruro de sulfurilo (24,5 g) y ácido acético (35,4 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(2) para dar 4-cloro-3-oxo-2-isopropoximinobutirato de etilo (isómero sin, 41,5 g), aceite.

I.R. \vee película : 1745, 1715, 1375 cm^{-1}
máx.

(3) Se trataron 4-cloro-3-oxo-2-isopropoximinobutirato de etilo (isómero sin, 41,5 g), tiourea (13,4 g),

1 acetato de sodio (14,4 g), agua (110 ml), y etanol (110 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 27,3 g), p.f. 162 a 164°C.

5

I.R. ν Nujol : 3460, 3430, 3260, 3150, 1725, máx.
1615, 1540 cm^{-1}

10

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm): 1,17 (6H, d, J=6Hz),
1,24 (3H, t, J=7Hz), 4,4,4,7
(3H, m), 6,86 (1H, s), 7,24
(2H, s)

15

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 26,8 g), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (156 ml), metanol (156 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) de un modo similar al del Ejemplo D-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacético (isómero sin, 15,3 g), p.f. 151°C (descomposición).

20

I.R. ν Nujol : 3610, 3580, 3080, 1650, 1610 máx.
 cm^{-1}

25

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,22 (6H, d, J=6Hz),
4,33 (1H, quintete, J=6Hz),
6,80 (1H, s), 7,22 (2H, ancho)

30

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacético (isómero sin, 4 g), anhídrido acético (7,6 g) y ácido fórmico (3,4 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-iso-propoxiiminoacético (isómero sin, 3,75 g), p.f.

1 -168 a 169°C (descomposición).

I.R. \int Nujol : 3200, 3130, 1710, 1600, 1560
máx. cm^{-1}

5 R.M.N. \int (SODM- d_6 , ppm) : 1,26 (6H, d), 4,4 (1H, m), 7,54 (1H, s), 8,52 (1H, s), 12,56 (1H, s ancho)

Ejemplo F

10 (1) Se añadió yoduro de n-butilo (46,9 g) gota a gota a una suspensión agitada de 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), carbonato de potasio (52,7 g) y acetona (200 ml) bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos, y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultante se filtró, y se lavó con acetona. El filtrado y la solución de lavado se reunieron y se concentraron a vacío. Después de añadir agua (300 ml) al residuo, la solución se extrajo con cloruro de metileno tres veces. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío para dar 2-n-butoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 48,8 g), aceite...

20 I.R. \int película : 1750, 1700, 1470, 1370, 1320 cm^{-1}
máx.

25 (2) Una solución de 2-n-butoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 48,8 g), cloruro de sulfurilo (31,5 g) y ácido acético (48,8 ml) se agitó a 40°C durante 10 minutos y adicionalmente a la temperatura ambiente durante 5,5 horas. Después de añadir agua (300 ml) a la solución resultante bajo enfriamiento con hielo, la solución

30

1 se extrajo con cloruro de metileno tres veces. El extracto
se lavó con agua, con una solución acuosa de bicarbonato de
sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de so-
dio por este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio. La
5 solución se concentró a vacío para dar 2-n-butoxiimino-4-
-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 52,1 g), aceite.

I.R. ν película : 1740, 1710, 1470, 1370 cm^{-1}
máx.

(3) Una solución de 2-n-butoxiimino-4-cloro-3-oxo-
10 butirato de etilo (isómero sin, 52,1 g), tiourea (15,9 g),
acetato de sodio trihidratado (28,4 g), agua (130 ml) y
etanol (180 ml) se agitó a 40°C durante 1,25 horas. La so-
lución resultante se ajustó a pH 6,5 con una solución acuo-
sa de carbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, y se
15 agitó durante 20 minutos bajo enfriamiento con hielo. Los
precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron
con agua y éter diisopropílico por este orden para dar
2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacetato de etilo (iso-
mero sin, 36,1 g). p.f. 126 a 128°C.

20 I.R. ν Nujol : 3460, 3370, 3230, 1720, 1620,
máx.
1550 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,6 - 2,0 (6H, m),
1,28 (3H, t, J=7Hz), 4,12 (3H, t,
25 J=6Hz), 4,31 (2H, q, J=7Hz), 6,89 (1H
s), 7,24 (2H, s)

(4) Una solución de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-
-butoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 36 g), metanol
(133 ml), tetrahidrofurano (133 ml) y solución acuosa 2N
30 de hidróxido de sodio (133 ml) se agitó a 30°C durante 5

1 horas. Después que la solución resultante se hubo concen-
 trado a vacío, el residuo se disolvió en agua. La solución
 se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico al 10% y se trató
 con carbón vegetal activado. La solución se ajustó a pH
 5 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante 20 mi-
 nutos bajo enfriamiento con hielo. Los precipitados se re-
 cogieron por filtración, se lavaron con agua y acetona por
 este orden, y se secaron para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-
 -il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin, 25,4 g).

10

I.R. ν Nujol : 3325, 3190, 1660, 1620 cm^{-1}
 máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,88 (3H, t, J=7Hz),
 1,0-1,9 (4H, m), 4,06 (2H, t, J=7Hz),
 6,81 (1H, s), 7,21 (2H, s ancho)

15

(5) Se añadió ácido fórmico (13,95 g) gota a gota
 ta a anhídrido acético (42,0 g) bajo agitación a la tempe-
 ratura ambiente durante 5 minutos, y se agitó a 50°C duran-
 te 1 hora. Se añadió a la solución ácido 2-(2-aminotiazol-
 -4-il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin, 25 g) bajo en-
 20 friamiento con hielo, y se agitó a la temperatura ambiente
 durante 3 horas y adicionalmente a 30°C durante 1 hora...
 Después de concentrar la solución resultante a vacío, el
 residuo se disolvió en éter dietílico. La solución se lavó
 con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de
 25 sodio por este orden, se secó sobre sulfato de magnesio y
 se concentró a vacío. El aceite obtenido se trituró con
 una solución de n-hexano (1 parte) y éter diisopropílico
 (1 parte), y se recogió por filtración para dar ácido 2-(2-
 -formamidotiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacético (isómero sin
 30 20,1 g).

1 I.R. ν Nujol : 3350, 3160, 3050, 1700, 1680,
máx.
1570 cm^{-1}

5 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 0,91 (3H, t, J=6Hz),
1,0 - 2,2 (4H, m), 4,18 (2H, t, J=6Hz),
7,57 (1H, s), 8,59 (1H, s), 12,66
(1H, s ancho).

Ejemplo G

10 (1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), N,N-dimetilformamida (200 ml), carbonato de potasio (52,7 g) y bromuro de isobutilo (34,94 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-isobutoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 42 g).

I.R. ν Nujol : 1740, 1670 (ancho) cm^{-1} .
máx.

15 (2) Se trataron 2-isobutoxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 42 g), ácido acético (42 ml) y cloruro de sulfurilo (27,1 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(2) para dar 2-isobutoxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 31,9 g).

20 I.R. ν película : 1750, 1720, 1680 cm^{-1} .
máx.

25 (3) Se trataron 2-isobutoxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 31,9 g), tiourea (9,72 g), acetato de sodio trihidratado (17,4 g), etanol (120 ml) y agua (80 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 17,6 g), p.f. 122 a 124°C.

I.R. ν Nujol : 3470, 3260, 3120, 1730, 1620,
máx.
1545 cm^{-1}

1 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 0,86 (6H, d, J=7Hz),
 1,28 (3H, t, J=7Hz), 1,6-2,2 (1H, m)
 3,86 (2H, d, J=7Hz), 4,28 (2H, q,
 J=7Hz), 6,86 (1H, s), 7,22 (2H, s)

5 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 19,6 g), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (72,2 ml), metanol (72,2 ml) y tetrahidrofurano (72,2 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacético (isómero sin, 16,1 g), p.f. 180°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3375, 3300, 3130, 3050, 1640
 máx.
 cm⁻¹

15 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 0,91 (6H, d, J=7Hz),
 1,5-2,3 (1H, m), 3,90 (2H, d, J=7Hz),
 6,87 (1H, s), 7,26 (2H, s ancho)

20 (5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacético (isómero sin, 11,5 g), anhídrido acético (19,3 g) y ácido fórmico (8,7 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-isobutoxiiminoacético (isómero sin, 11,15 g), p.f. 163°C (descomposición).

25 I.R. ν Nujol : 3175, 3110, 3050, 1695, 1550
 máx.
 cm⁻¹

30 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 0,91 (6H, d, J=7Hz),
 1,7-2,3 (1H, m), 3,92 (2H, d, J=7Hz),
 7,52 (1H, s), 8,52 (1H, s), 12,58 (1H,
 s ancho)

Ejemplo H

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 30 g), N,N-dimetilformamida (100 ml), carbonato de potasio (39,5 g) y bromuro de ciclohexilo (31,1 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 41,8 g), aceite.

I.R.) película : 1740, 1680 cm^{-1}
 máx.

(2) Se trataron 2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 41,3 g), ácido acético (41,3 ml) y cloruro de sulfurilo (23,8 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 4-cloro-2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 27,8 g), aceite.

I.R.) película : 1745, 1715, 1680 cm^{-1}
 máx.

(3) Se trataron 4-cloro-2-ciclohexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 27,8 g), tiourea (7,7 g), acetato de sodio trihidratado (13,7 g), agua (70 ml) y etanol (140 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,6 g), p.f. 125 a 126°C.

I.R.) Nujol : 3430, 3250, 3160, 3130, 1715,
 máx. 1635 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODE- d_6 , ppm) : 1,28 (3H, t, J=7Hz),
 1,0, 2,2 (10H, m), 4,22 (1H, m),
 4,32 (2H, q, J=7Hz), 6,88 (1H, s),
 7,24 (2H, s ancho)

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,6 g), p.f. 125 a 126°C.

1 xiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,5 g), solución
acuosa 2N de hidróxido de sodio (11,8 ml), metanol (11,8
ml) y tetrahidrofurano (11,8 ml) de una manera similar a
la del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-
5 -2-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 2,1 g), p.f.
148°C (descomposición).

I.R. \int Nujol . 3110, 1630, 1450 cm^{-1}
máx.

10 R.M.N. \int (SODM- d_6 , ppm) : 0,8~2,3 (10H, m),
4,14 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,5 (2H,
s ancho)

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-
-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 1,5 g), anhídrido
acético (2,27 g) y ácido fórmico (1,03 g) de un modo simi-
15 lar al del Ejemplo F-(5), y el aceite obtenido se suspen-
dió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La sus-
pensión se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10%.
Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron
con agua y se secaron para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-
20 -4-il)-2-ciclohexiloxiiminoacético (isómero sin, 1,0 g);
p.f. superior a 230°C.

I.R. \int Nujol : 3175, 3100, 3060, 1680 cm^{-1}
máx.

Ejemplo I

25 (1) Se trataron 2-hidroximino-3-oxobutirato de
etilo (isómero sin, 56,7 g), N,N-dimetilformamida (280 ml),
carbonato de potasio (72,3 g) y bromuro de propargilo (43
g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(1) para dar
2-propargiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin,
30 71,2 g).

1 I.R. \int película : 3280, 3220, 2120, 1735, máx.
1670 cm^{-1}

5 (2) Se trataron 2-propargiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 71,2 g), ácido acético (81 ml) y cloruro de sulfurilo (50,2 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 4-cloro-3-oxo-2-propargiloxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 61,6 g), aceite.

10 I.R. \int película : 3300, 2130, 1745, 1720, máx.
1675 cm^{-1}

R.M.N. \int (CCl_4 , ppm) : 1,39 (3H, t, J=7Hz),
2,57 (1H, t, J=2Hz), 4,36 (2H, q, J=7Hz), 4,56 (2H, s), 4,86 (2H, d, J=2Hz)

15 (3) Se trataron 4-cloro-3-oxo-2-propargiloxiiminobutirato de etilo (isómero sin, 61 g), tiourea (20 g), acetato de sodio trihidratado (35,8 g), agua (150 ml) y etanol (180 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 35,6 g).

20 I.R. \int Nujol : 3290, 2220, 1729 cm^{-1} máx.

25 R.M.N. \int (SODM-d_6 , ppm) : 1,28 (3H, t, J=7Hz), 3,49 (1H, t, J=3Hz), 4,31 (2H, q, J=7Hz), 4,76 (2H, d, J=3Hz), 6,95 (1H, s), 7,29 (2H, s).

30 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 2,8 g), metanol (23 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (22,17 ml) de un modo similar al del

1 Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacético (isómero sin, 1,924 g).

I.R. ν Nujol : 2190, 1740
máx.

5 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,47 (1H, t, J=1,5Hz)
4,74 (2H, d, J=1,5Hz), 6,90 (1H, s)

Ejemplo J

10 (1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), N,N-dimetilformamida (200 ml), carbonato de potasio (52 g) y bromuro de n-hexilo (41,4 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-n-hexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 60,7 g), aceite.

15 I.R. ν película : 1740, 1705, 1700 cm⁻¹
máx.

R.M.N. δ (CCl₄, ppm): 0,6~2,1 (14H, m), 2,37
(3H, s), 4,1~4,6 (4H, m)

20 (2) Se trataron 2-n-hexiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 60,7 g), ácido acético (61 ml), y cloruro de sulfurilo (34,7 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 2-n-hexiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 55,6 g).

25 I.R. ν película : 1740, 1720, 1470 cm⁻¹
máx.

R.M.N. δ (CCl₄, ppm): 0,6~2,2 (14H, m), 4,1~
~4,6 (4H, m), 4,47 (2H, s)

30 (3) Se trataron 2-n-hexiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 55,6 g), tiourea (15,2 g) acetato de sodio trihidratado (27,2 g), etanol (280 ml) y agua (140 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para

1 dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 29,3 g); p.f. 77 a 78°C.

I.R. \int Nujol : 3460, 3250, 3140, 1720, 1535
máx.
cm⁻¹

5

R.M.N. \int (SODM-d₆) : 0,85 (3H, t, J=6Hz),
1,0~1,9 (4H, m), 2,07 (2H, t, J=6Hz),
2,26 (2H, q, J=7Hz), 6,85 (1H, s),
7,22 (2H, s)

10

(4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 29,1 g), metanol (97,2 ml), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (97,2 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacético (isómero sin, 24,0 g), p.f. 174°C (descomposición).

15

I.R. \int Nujol : 1660, 1625, 1425 cm⁻¹
máx.

R.M.N. \int (SODM-d₆, ppm) : 0,6~2,1 (11H, m),
4,07 (2H, t, J=6Hz), 6,83 (1H, s),
7,19 (2H, s)

20

Ejemplo K

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 40 g), N,N-dimetilformamida (200 ml), carbonato de potasio (52 g) y bromuro de pentilo (37,9 g) de una manera similar a la del Ejemplo F-(1) para dar 2-pentiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 57,5 g), aceite.

25

I.R. \int película : 1745, 1680, 1470 cm⁻¹
máx.

30

1 R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 0,7 - 2,2 (12H, m),
2,36 (3H, s), 4,1 - 4,6 (4H, m)

5 (2) Se trataron 2-pentiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 57,5 g), ácido acético (58,5 ml) y cloruro de sulfurilo (20,9 ml) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 2-pentiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 51,1 g), un aceite.

I.R. ν película : 1750, 1715, 1470 cm⁻¹
máx.

10 R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 0,7 - 2,1 (11H, m),
4,1 - 4,6 (4H, m), 4,48 (2H, s)

15 (3) Se trataron 2-pentiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 51,1 g), tiourea (14,7 g), acetato de sodio trihidratado (26,4 g), etanol (175 ml) y agua (125 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 28,7 g), p.f. 86 a 88°C

20 I.R. ν Nujol : 3450, 3250, 3130, 1715, 1535
cm⁻¹

R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 0,6 - 2,0 (12H, m),
4,11 (2H, t, J=6Hz), 4,32 (2H, t, J=7Hz), 6,90 (1H, s), 7,25 (2H, s)

25 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 28,6 g), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (100,2 ml), metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 22,4 g), p.f. 176°C (descomposición).

30

1

I.R. ν Nujol : 3160, 1655, 1620, 1460 cm^{-1}
máx.

5

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm): 0,6 - 2,2 (9H, m),
4,07 (2H, t, J=6Hz), 6,82 (1H, s),
7,20 (2H, s)

10

(5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 15 g), anhídrido acético (23,8 g) y ácido fórmico (10,7 g) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacético (isómero sin, 14,7 g), p.f. 125°C (descomposición).

15

I.R. ν Nujol : 3200, 3140, 1700, 1565 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm): 0,6 - 2,0 (9H, m),
4,13 (2H, t, J=6Hz), 7,53 (1H, s),
7,54 (1H, s), 12,66 (1H, s)

Ejemplo L

20

(1) Se añadió bromuro de alilo (2,91 g) gota a gota a una suspensión agitada de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 10 g); N,N-dimetilformamida (100 ml) y carbonato de potasio (4,54 g) bajo enfriamiento con hielo durante 5 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Después de añadir agua (200 ml) a la solución resultante, la solución se extrajo con éter dietílico dos veces. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a vacío, y el residuo se trituró con una solución de n-hexano y éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtración para dar 2-(2-tritilaminoatiazol-4-il)-2-alilo-

25

30

1 -xiiminoacetato de etilo (isómero sin, 9,4 g), p.f. 130 a 132°C.

I.R.) Nujol : 3380, 1735, 1520, 1500 cm^{-1}
máx.

5 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,08 (3H, t, J=7Hz),
3,96 (2H, q, J=7Hz), 4,54 (2H, d ancho, J=5Hz), 5,0~5,5 (2H, m),
5,6~6,3 (1H, m), 6,90 (15H, s ancho),
7,74 (1H, s)

10 (2) Una solución de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-
-2-aliloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 8,7 g), ácido
fórmico al 50% (42,5 ml) y tetrahidrofurano (42,5 ml) se
agitó a 60°C durante 40 minutos. Después de concentrar la
solución resultante a vacío, el residuo se disolvió en ace-
15 tato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbo-
nato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloru-
ro de sodio por este orden, y se secó sobre sulfato de mag-
nesio. Después de concentrar la solución resultante a va-
cío, el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre
20 gel de sílice con benceno y acetato de etilo por este orden,
para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-aliloxiiminoacetato de
etilo (isómero sin, 3,7 g), p.f. 102 a 104°C.

I.R.) Nujol : 3460, 3260, 3130, 1725, 1620,
1540, 1460 cm^{-1}

25

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm): 1,25 (3H, t, J=7Hz),
4,30 (2H, q, J=7Hz), 4,61 (2H, dd,
J=5Hz, 1Hz), 5,0~5,5 (2H, m),
5,6~6,5 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,28
30 (2H, s)

(3) Una solución de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-aliloxiiminoacetato de etilo (isómero sin, 3,6 g), solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (14,1 ml), tetrahidrofurano (14,1 ml) y metanol (15 ml) se agitó a 40°C durante 1,5 horas. La solución resultante se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en agua. Después que la solución se ajustó a pH 2,3 con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento con hielo, los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y acetona por este orden y se secaron para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-aliloxiiminoacético (isómero sin, 1,91 g), p.f. 187°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3350, 1630, 1580, 1460 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 4,61 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
5,1~5,5 (2H, m), 5,7~6,2 (1H, m),
6,84 (1H, s), 7,25 (2H, s ancho)

Ejemplo M

(1) Se añadió bromuro de propargilo (4,16 g) a una suspensión de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-hidroximinoacetato de etilo (isómero sin, 10 g), carbonato de potasio (4,84 g) y N,N-dimetilformamida (22 ml) en atmósfera de nitrógeno gaseoso y se agitó a la temperatura ambiente durante 100 minutos. La sustancia insoluble se separó por filtración y se lavó con un poco de N,N-dimetilformamida. El filtrado y la solución de lavado se reunieron, y se añadió agua (400 ml) a la solución. Después que la suspensión se extrajo con acetato de etilo (400 ml), el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de tratar la solución con carbón vegetal activado, la solución se

1 - concentró a vacío. El residuo se trituró con éter diisopro-
pílico. Los precipitados se recogieron por filtración, y
se lavaron con éter diisopropílico para dar 2-(2-tritilami-
notiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isóme-
5 ro sin, 8,34 g).

I.R. δ Nujol : 3290, 2225, 1735 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
3,47 (1H, t, $J=3\text{Hz}$), 3,97 (2H, q,
10 $J=7\text{Hz}$), 4,67 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 6,95
(1H, s), 7,26 (15H, s), 8,77 (1H, s)

(2) Se añadió ácido fórmico al 50% (41 ml) a una
solución de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-propargiloxiimi-
noacetato de etilo (isómero sin, 8,2 g) y tetrahydrofurano
15 (41 ml), y se agitó a 60°C durante 1 hora. La solución
resultante se concentró a la mitad de su volumen inicial a
presión reducida, y los precipitados se recogieron por fil-
tración y se lavaron con éter diisopropílico. El filtrado
y la solución de lavado se reunieron y se concentraron a
20 vacío. El residuo se añadió a acetato de etilo (200 ml)
con agitación. La sustancia insoluble se recogió por fil-
tración, y se lavó con éter dietílico para dar 2-(2-amino-
tiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetato de etilo (isómero
sin, 0,3 g). El filtrado y la solución de lavado en aceta-
25 to de etilo se reunieron, se lavaron con una solución acu-
osa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución
acuosa saturada de cloruro de sodio dos veces por este or-
den, y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución
se trató con carbón vegetal activado y se concentró a va-
30 cío. El residuo se secó a vacío después de añadir benceno.

1 El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel
de sílice con benceno y acetato de etilo por este orden.
El producto de elución se concentró a vacío, y el residuo
se trituró con éter diisopropílico. Los precipitados se
5 recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropi-
lico para dar el mismo compuesto que se ha mencionado arriba
(isómero sin, 2,658 g). El espectro I.R. y el espectro
R.M.N. son iguales que los del compuesto obtenido en el
Ejemplo I-(3).

10 Ejemplo N

Se añadió bicarbonato de sodio (0,84 g) a una
suspensión de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)oxálico (2
g) en agua (120 ml) para preparar una solución. Se añadió
clorhidrato de 2-aminoxiacetato de etilo (4,56 g) a la so-
15 lución y se agitó a la temperatura ambiente durante 3 ho-
ras mientras que se ajustaba a pH 6 con bicarbonato de so-
dio. La solución resultante se ajustó a pH 1,5 con ácido
clorhídrico, se salificó y se extrajo con acetato de etilo
tres veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio.
20 y se concentró a vacío. El residuo se pulverizó con éter
dietílico, y los precipitados se recogieron por filtración
y se secaron para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-
-etoxicarbonilmetoxiiminoacético (isómero sin, 1,44 g). p.
f. 112°C (descomposición).

25

I.R.) Nujol : 3150, 1740, 1670, 1550 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,23 (3H, t, J=7Hz),
4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,77 (2H, s),
7,56 (1H, s), 8,54 (1H, s)

30

Ejemplo 0

(1) Se trataron 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 60 g), 1-bromo-2-cloroetano (54,1 g), carbonato de potasio (78 g) y N,N-dimetilformamida (200 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(1) para dar 2-(2-cloroetoxiimino)-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 83,6 g), aceite.

I.R. \int película : 1740, 1680, 1430 cm^{-1}
máx.

R.M.N. \int (CCl_4 , ppm) : 1,34 (3H, t, J=7Hz),
2,34 (3H, s), 3,72 (2H, t, J=6Hz),
4,28 (2H, q, J=7Hz), 4,46 (2H, t,
J=6Hz).

(2) Se trataron 2-(2-cloroetoxiimino)-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 83,6 g), cloruro de sulfurilo (52,4 g) y ácido acético (83,6 ml) de una manera similar a la del Ejemplo F-(2) para dar 2-(2-cloroetoxiimino)-3-oxo-4-clorobutirato de etilo (isómero sin, 68 g), aceite.

I.R. \int película : 1740, 1720 cm^{-1}
máx.

R.M.N. \int (CCl_4 , ppm) : 1,32 (3H, t, J=7Hz),
3,70 (2H, t, J=6Hz), 4,29 (2H, q,
J=7Hz), 4,47 (2H, s), 4,48 (2H, t,
J=6Hz).

(3) Se trataron 2-(2-cloroetoxiimino)-3-oxo-4-clorobutirato de etilo (isómero sin, 68 g), tiourea (20,2 g), acetato de sodio trihidratado (36,2 g), etanol (270 ml) y agua (170 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(3) para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetato de etilo (isómero sin, 33,7 g), p.f. 126 a 128°C.

1 I.R.) Nujol : 3440, 3260, 3140, 1725, 1620,
máx.
1540 cm^{-1}

5 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,30 (3H, t, J=7Hz),
3,78 (2H, t, J=6Hz), 4,1-4,6 (4H, m),
6,96 (1H, s), 7,27 (2H, s).

10 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetato de etilo (isómero sin, 30,5 g), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (220 ml), metanol (110 ml) y tetrahidrofurano (140 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)-acético (isómero sin, 23,4 g), p.f. 201°C (descomposición).

15 I.R.) Nujol : 3210, 3100, 1640, 1620, 1580
máx.
 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,83 (2H, t, J=6Hz),
4,36 (2H, t, J=6Hz), 6,92 (1H, s),
7,30 (2H, s).

20 (5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)-acético (isómero sin, 15 g), anhídrido acético (24,5 g), ácido fórmico (11,0 g) y tetrahidrofurano (50 ml) de un modo similar al del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2-cloroetoxiimino)acético (isómero sin, 13,4 g), p.f. 155°C (descomposición).

25 I.R.) Nujol : 3100, 1740, 1690, 1660 cm^{-1}
máx.

30 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,87 (2H, t, J=6Hz),
4,40 (2H, t, J=6Hz), 7,60 (1H, s),

8,56 (1H, s), 12,62 (1H, s ancho).

Ejemplo P

Una suspensión de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)oxálico (3,0 g) en metanol (60 ml) y agua (60 ml) se ajustó a pH 8 con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio con agitación. Se añadió a la solución clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetoxiamina (2,24 g), y la solución se ajustó a pH 2,5 a 3 con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. Después de agitar la solución a la temperatura ambiente durante 1,5 horas, se separó el metanol de la solución resultante a presión reducida. La solución acuosa concentrada se ajustó a pH 7 con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y se lavó con acetato de etilo. Se añadió acetato de etilo a la solución acuosa y se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos se reunieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró a vacío para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acético (isómero sin, 2,4 g), p.f. 162 a 163°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3200, 1700, 1600, 1560 cm^{-1} máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 4,83 (2H, q, J=8,5Hz),
7,65 (1H, s), 8,58 (1H, s), 12,60
(1H, s ancho).

Ejemplo Q

Se trataron ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)oxálico (10 g), bicarbonato de sodio (4,2 g) y 2-aminooxiace-

1 tato de terc. butilo (0,1 g) de un modo similar al del Ejem-
 plo 1 para dar un aceite. El aceite se trituró con n-hexa-
 no y los precipitados se recogieron por filtración y se se-
 caron para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-2-terc. bu-
 toxicarbonilmetoxiiminoacético (isómero sin, 11,3 g), p.f.
 5 117°C (descomposición).

I.R. ν Kujol : 3100, 3140, 1750, 1690, 1630
 máx. cm^{-1}

R.M.R. δ (30% D_2O , ppm) : 1,46 (9H, s), 4,66
 (2H, s), 7,56 (1H, s), 8,56 (1H, s),
 10 12,67 (1H, s ancho).

Ejemplo 1

(1) Se disolvió 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de
 4-nitrobencilo (5 g) en una solución de trimetilsililaceta-
 mida (13,8 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (10 ml) en ace-
 tato de etilo seco (50 ml) y se agitó a 45°C durante 1,5 ho-
 15 ras. Una solución de bromo (2,08 g) en cloruro de metileno
 (7 ml) se añadió gota a gota a una solución de dicetena
 (1,5 g) en cloruro de metileno (7 ml) a -40°C durante 20
 minutos y se agitó a -30°C durante 1 hora. La solución ob-
 20 tenida así se añadió gota a gota a la solución anterior de
 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo con enfria-
 miento a -15°C y se agitó luego a la misma temperatura du-
 rante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la solución re-
 sultante y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de
 25 acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato
 de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 7-
 -[2-(2-bromoacetil)acetamido]-3-cefem-4-carboxilato de 4-
 -nitrobencilo (6,15 g), producto aceitoso.

I.R. \int Kujol : 1780, 1740, 1630 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ ppm (SODI- d_6) : 3,62 (2H, s ancho),
4,37 (2H, s), 5,08 (1H, d, J=5Hz),
5,40 (2H, s), 5,77 - 6,05 (m),
6,67 (1H, t, J=5Hz), 7,68, 8,04
(4H, m, J=9Hz), 9,07 (1H, d,
J=8Hz).

(2) Se suspendió 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoacetil)acetamido-7-
-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (8,40 g) en una
mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y agua (30 ml). Se añe-
dieron a la suspensión ácido acético (50 ml) y una solu-
ción de nitrito de sodio (1,20 g) en agua (15 ml) enfrián-
do con hielo, y se agitó entre 20 y 22°C durante 1,5 horas.
La solución resultante se vertió en mezcla de agua y hielo
(300 ml) y se agitó durante 20 minutos. La sustancia que
precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua, se
secó y se recristalizó después en acetato de etilo para
dar 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido-7-3-cefen-
-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 3,1 g), p.f.
153 a 162°C.

I.R. \int Kujol : 3250, 1780, 1720, 1705, 1650,
máx. 1610, 1600 (inflexión), 1550,
1520 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (SODI- d_6) : 3,67 (2H, d, J=4Hz),
4,63 (1,5H, s), 4,88 (0,5H, s), 5,16
(1H, d, J=5Hz), 5,45 (2H, s), 5,93
(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72 (1H, t,
J=4Hz), 7,73 (2H, d, J=9Hz), 8,28
(2H, d, J=9Hz), 9,38 (1H, d, J=8Hz),
11,27 (1H, s).

1

5

10

15

20

25

30

10059

(3) Una solución de dicrometazo en éter dietílico se añadió poco a poco a una solución de 7-[2-(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cefa-4-carboxilato de 4-nitro-bencilo (0,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo hasta que terminó la reacción, y se añadió luego ácido acético a la solución resultante para decomponer el exceso de dicrometazo. La solución resultante se concentró a presión reducida para dar el producto espumoso consistente en 7-[2-(2-bromoacetil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefa-4-carboxilato de 4-nitro-bencilo (isómero sin: 0,9 g).

(4) Se añadió tiourea (0,14 g) a una solución de 7-[2-(2-bromoacetil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefa-4-carboxilato de 4-nitro-bencilo (isómero sin: 0,8 g) en etanol (20 ml) y agua (5 ml), y se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo agua y acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (0,6 g). Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: benceno y acetato de etilo (8:2)) para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefa-4-carboxilato de 4-nitro-bencilo (isómero sin: 0,21 g), p.f. 165 a 170°C (descomposición).

I.R. ν Kujol máx. : 3350-3200, 1770, 1720, 1665, 1615, 1515 cm^{-1}

R.M.R. δ ppm (SOLN-d₆): 3,60 (2H, s ancho), 3,81 (3H, s), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,36 (2H, s), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,64 (1H, t, J=4Hz), 6,70

(1H, s), 7,20 (2H, s), 7,65 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz), 9,60 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 2

(1) Una solución de bromo (43,0 g) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió gota a gota a una solución de dicetena (22,6 g) en cloruro de metileno (30 ml) a -30°C durante 35 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución se añadió gota a gota a una solución agitada de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrotobencilo (75,1 g) y bis(trimetilsilil)acetamida, (68,4 g) en tetrahidrofurano (1,5 litros) a -15°C durante 10 minutos, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. Se añadieron a la solución resultante agua (35 ml) y una solución acuosa (35 ml) de nitrito de sodio (18,6 g) mientras que se mantenía a pH 2,0, y se agitó la solución a 10-15°C durante 15 minutos. Después de ajustar la solución a pH 4,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se añadió una solución acuosa (150 ml) de tiourea (17,1 g) a la solución, se ajustó a pH 6,0 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se agitó durante 20 minutos. Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1,5 litros), y se lavó con agua tres veces. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con carbón vegetal activado y se concentró a presión reducida. Después de triturar el residuo con éter dietílico (200 ml), los precipitados se recogieron por decantación y se lavaron con éter-acetato (300 ml), una mezcla de tetrahidrofurano (500 ml) y acetato de etilo (1 litro) a 60°C

y luego con acetato de etilo (100 ml) tres veces, y se se-
caron para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroximino]ac-
etanido-3-cefaem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero
sin, 55,5 g).

I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Kujol} : 1760, 1710, 1660, 1630 \text{ cm}^{-1} \\ \text{máx.} \end{array} \right\}$

R.M.H. δ ppm (30% $\text{H}_2\text{O}-d_6$) : 3,60 (2H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,12 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,39 (2H, d),
5,68 (1H, dd, $J=8\text{Hz}, 5\text{Hz}$), 6,63
(1H, s), 6,53 - 6,77 (1H, m), 7,68
(2H, s ancho), 7,68 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
8,22 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9,47 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 11,33 (1H, s).

(2) Se añadió carbono con 10% de paladio (0,35 g)
a una solución de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroximi-
noacetanido-3-cefaem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-
mero sin: 0,7 g) en metanol (70 ml), y la mezcla se sometió
a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la
presión atmosférica durante 1,5 horas. La mezcla resultan-
te se filtró, y el filtrado se concentró a presión reduci-
da. Se añadió al residuo una solución acuosa de bicarbona-
to de sodio y la sustancia insoluble se separó por filtra-
ción. Se lavó el filtrado con acetato de etilo y cloruro
de metileno por este orden, se borboteó con nitrógeno gasco-
so y luego se liofilizó. El residuo se disolvió en agua
(30 ml) y se ajustó a pH 3,8 con ácido clorhídrico al 10%.
La solución se sometió a cromatografía en columna sobre
resina de adsorción macroporosa y no iónica "Diaion HP-20"
(marca comercial: fabricada por Mitsubishi Chemical Indus-
tries Ltd., 20 ml), se lavó con agua, y se eluyó luego con

1 acetona acuosa al 40%. Después de separar la acetona del producto de elución a presión reducida, se liofilizó el residuo para dar ácido 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin: 0,25 g).

5 I.R. ν Kujol : 3350 a 3200, 1770, 1670, 1630
máx. cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (300MHz- d_6) : 3,60 (2H, s ancho),
5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H,
10 dd, J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, t,
J=4Hz), 6,67 (1H, s), 9,47 (1H,
d, J=8Hz).

Ejemplo 3

(1) Se añadió tiourea (0,18 g) a una suspensión de 7-[2-(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 1,05 g) en etanol (25 ml), tetrahidrofurano (25 ml) y agua (5 ml), se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la solución resultante a presión reducida y se enfrió. El residuo se cristalizó por tratamiento con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo, y se recogió por filtración para dar 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 0,95 g), cristales incoloros, p.f. 172 a 175°C (descomposición).

25 I.R. ν Kujol : 3350 - 3200, 1770, 1725, 1670,
máx. 1625, 1520 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (300MHz- d_6) : 3,68 (2H, d, J=4Hz),
5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,43 (2H, s),
5,90 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,70
30 (1H, t, J=4Hz), 6,88 (1H, s),
10059

1 7,70 (2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz), 9,68 (1H, d, J=6Hz).

(2) Una solución de diazometano en éter dietílico se añadió poco a poco a una solución de 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroximinacetamido-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin: 0,3 g) en metanol (30 ml) hasta que terminó la reacción. La solución resultante se concentró a presión reducida, y el residuo se pulverizó con éter dietílico, se recogió por filtración y se secó para dar 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoximinacetamido-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin: 0,26 g). Este producto se identificó con la muestra auténtica.

Ejemplo 4

15 Se prepararon los compuestos siguientes de un modo similar al del Ejemplo 1.

- (1) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-etoximinacetamido-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin);
- 20 (2) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-propoximinacetamido-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin);
- (3) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-isopropoximinacetamido-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin).

Ejemplo 5

Se trataron tioureas (11 mg) y una solución de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoacetil)-2-etoximinacetamido-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin, 30 mg) en etanol (2 ml) de un modo similar al del Ejemplo 1-(4) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-

1 -amino-4-tiazolil)-2-metoximinacetamido]-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin). El producto se identificó con una muestra auténtica por cromatografía en capa delgada.

Ejemplo 6

5 (1) Una solución de clorhidrato de 7-amino-3-cloro-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (15,0 g), bis-(trietilsilil)acetamida (11,3 g) y trimetilsililacetamida (9,7 g) en tetrahidrofurano (300 ml), una solución de α -acetona (3,41 ml) en cloruro de metileno (4 ml), una solución de bromo (2,27 ml) en cloruro de metileno (4 ml), una solución de nitrito de sodio (3,1 g) en agua (20 ml) y una solución de tiourea (4,0 g) en agua (40 ml) se trataron de un modo similar al del Ejemplo 2-(1) para dar 7-[2-(2-amino-15 tiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 10,4 g).

I.R. ν Kujol : 3300, 3180, 1777, 1730, 1670, máx. 1603 cm^{-1}

R.M.N. δ (SOX H-d_6 , ppm) : 3,93 (2H, d, J=5Hz), 5,33 (1H, d, J=5Hz), 5,49 (2H, s), 5,90 (1H, d, d, J=5Hz, 8,2Hz), 6,68 (1H, s), 7,14 (1H, s ancho), 7,72 (2H, d, J=9,2Hz), 8,17 (2H, d, J=9,2 Hz), 9,54 (1H, d, J=8,2Hz).

25 (2) 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefen-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,0 g), carbono con 10% de paladio (3,0 g) metanol (100 ml), agua (10 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 2-(2), para dar ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-hidroxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin,

1,23 g).

I.R. $\left\{ \begin{array}{l} \text{Kujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right. : 3330, 1775, 1675, 1630 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. δ (SOLN-d₆, ppm) : 3,72 (2H, m), 5,24 (1H, d, J=5Hz), 5,80 (1H, d,d, J=5,0 Hz, 6,2Hz), 6,66 (1H, s), 9,50 (1H, d).

Ejemplo R

(1) 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 100 g), N,N-dimetilformamida (300 ml), carbonato de potasio (130 g) y bromooctano (121 g) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo P-(1) para dar 2-n-octiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 165,5 g), aceite.

I.R. $\left\{ \begin{array}{l} \text{película} \\ \text{máx.} \end{array} \right. : 1745, 1695, 1470 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 0,6 ~ 2,1 (18H, m), 2,35 (3H, s), 4,0 ~ 4,6 (4H, m).

(2) 2-n-octiloxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 165,5 g), cloruro de sulfurilo (84,7 g) y ácido acético (165 ml) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo P-(2) para dar 2-n-octiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 169,6 g), aceite.

I.R. $\left\{ \begin{array}{l} \text{película} \\ \text{máx.} \end{array} \right. : 1745, 1710, 1465 \text{ cm}^{-1}$

R.M.N. δ (CCl₄, ppm) : 0,6 ~ 2,1 (18H, m), 4,0 ~ 4,6 (4H, m), 4,48 (2H, s).

(3) Se trataron 2-n-octiloxiimino-4-cloro-3-oxobutirato de etilo (isómero sin, 169,6 g), tiourea (42,3 g), acetato de sodio trihidratado (75,5 g), agua (420 ml) y etanol (1020 ml) de un modo similar al del Ejemplo P-(3).

1 para dar 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacetato
de etilo (isómero sin, 65 g), punto de fusión (p.f.) 77 a
78°C.

5 I.R. ν Kujol : 3470, 3250, 3125, 1735, 1545,
máx. 1465 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,81 (3H, t, J=6Hz),
0,6 ~ 1,9 (15H, m), 4,07 (2H, t,
J=6Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 6,86
(1H, s), 7,02 (2H, s ancho).

10 (4) Se trataron 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octi-
loximinoacetato de etilo (isómero sin, 64 g), solución
acuosa 2N de hidróxido de sodio (196 ml), metanol (196 ml)
y tetrahidrofurano (300 ml) de un modo similar al del Ejem-
plo F-(4) para dar ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octilo-
xiiminoacético (isómero sin, 52,5 g), p.f. 146°C (descompo-
sición).

15 I.R. ν Kujol : 3170, 1635, 1565, 1460 cm^{-1}
máx.

20 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,86 (3H, t, J=6Hz),
0,6 ~ 1,9 (12H, m), 4,06 (2H, t, J=6Hz),
6,81 (1H, s), 7,22 (2H, s).

25 (5) Se trataron ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-n-
octiloxiiminoacético (isómero sin, 20 g), anhídrido acéti-
co (27,3 g) y ácido fórmico (12,3 g) de un modo similar al
del Ejemplo F-(5) para dar ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-
2-n-octiloxiiminoacético (isómero sin, 21,3 g), p.f. 122°C
(descomposición).

30 I.R. ν Kujol : 3350, 3150, 3050, 1700, 1675,
máx. 1560 cm^{-1}

R.M.H. δ (SOCl₂-d₅, ppm): 0,6-2,0 (15H, m),
4,16 (2H, t, J=6Hz), 7,56 (1H, s),
8,57 (1H, s), 12,67 (1H, s).

1

5

10

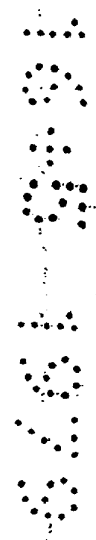
15

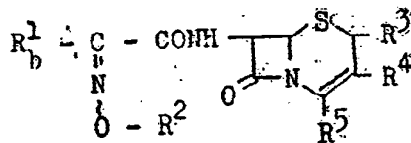
20

25

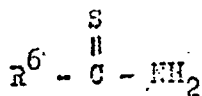
30

10059





5 donde R^1 es haloacetilo, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno de ellos como se define arriba, o su sal, con un compuesto de tiourea de la fórmula:



10 en que R^6 es como se define arriba.

2a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en que R^2 es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, carboxi-alcoholo(inferior) o alcoxi inferior-carbonil-alcoholo (inferior), R^6 es amino o acilamino y R^3 , R^4 y R^5 son cada uno como se define en la reivindicación 1a.

3a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en que R^2 es cicloalcoholo o alquinilo inferior, R^3 , R^4 y R^5 son cada uno como se define en la reivindicación 1a y R^6 es tritilamino.

4a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en que el compuesto objeto es ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en que el compuesto objeto es la sal farmacéuticamente aceptable de ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

6a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en que el compuesto objeto es 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-cefem-4-carboxilato de

me

sodio (isómero sin).

7a.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1a, en que R² es alcohol inferior, R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno, R⁵ es carboxi o carboxi esterificado, y R⁶ es amino.

8a.- Un procedimiento para preparar nuevos compuestos de cefem.

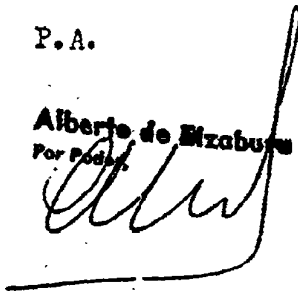
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CINCO CUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAY 1979

P.A.

Alberto de Ezaburu
Por Poder



ME