



ESPAÑA

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

ES (10)  
(11)  
(21)  
(22)

NUMERO	477.741
FECHA DE PRESENTACION	15-2-79

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(50) PRIORIDADES:	(51) NUMERO	(52) FECHA	(53) PAIS
	14916/76	12-4-76	Gran Bretaña
	23490/76	7-6-76	" "
	125826/76	19-10-76	Japón

(64) FECHA DE PUBLICIDAD	(65) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(63) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C // A61K	468719

(64) TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ACETICO"

(71) SOLICITANTE (S)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File: 1627-2 Div)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón

(72) INVENTOR (ES)

Takao Takaya, Takashi Masugi, Hisashi Takasugi e Hiromu Kochi

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 71.128)

BAD ORIGINAL

1 El presente invento se refiere al nuevo isómero  
sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disus-  
tituido en las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéutica-  
mente aceptables. Más particularmente, se refiere al nuevo  
5 isómero sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico  
disustituido en las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéuti-  
camente aceptables, que tienen actividades antibacterianas  
y a procedimientos para su preparación, a una composición  
farmacéutica que comprende los mismos y a un método para  
10 emplearlos terapéuticamente en el tratamiento de enfermeda-  
des infecciosas en seres humanos y animales.

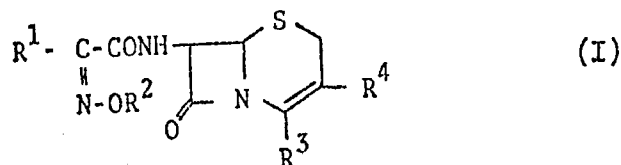
Por consiguiente, un objeto del presente invento  
es proporcionar el isómero sin de los compuestos del ácido  
3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7  
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son muy acti-  
vos frente a un número de bacterias patógenas.

Otro objeto del presente invento es proporcionar  
procedimientos para la preparación del isómero sin de los  
compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en  
20 las posiciones 3 y 7 y sus sales farmacéuticamente acepta-  
bles.

Un objeto más del presente invento es proporci-  
onar una composición farmacéutica que comprende, como ingre-  
dientes activos, dicho isómero sin de los compuestos del  
25 ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones  
3 y 7 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

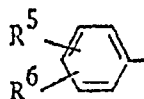
Todavía otro objeto más del presente invento es  
proporcionar un método para el tratamiento de enfermedades  
infecciosas originadas por bacterias patógenas en seres  
30 humanos y animales.

1 El isómero sin de los compuestos del ácido 3-ce-  
fen-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7 ob-  
jeto del presente invento son nuevos y pueden representar-  
se por la fórmula siguiente (I):



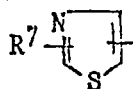
en la cual

10  $\text{R}^1$  es un grupo de la fórmula:



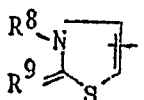
en donde  $\text{R}^5$  es hidrógeno, halógeno, nitro, hi-  
droxi, alcoxi inferior o aciloxi y  $\text{R}^6$  es hidroxilo, alcoxi  
inferior, aciloxi, acilamino o dialcoholo(inferior)-amino;

15 un grupo de la fórmula:



en la que  $\text{R}^7$  es amino, amino protegido, hidro-  
xi o alcoholo inferior; o

un grupo de la fórmula:



20 en la que  $\text{R}^8$  es alcoholo inferior y  $\text{R}^9$  es imi-  
no, imino protegido u ozo;

$\text{R}^2$  es un grupo de hidrocarburo alifático que puede tener  
sustituyente(s) adecuado(s);

25  $\text{R}^3$  es carboxi o carboxi protegido; y

$\text{R}^4$  es aciloximetilo, hidroximetilo, formilo o un grupo tio-  
metilo heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecua-  
do(s);

o  $\text{R}^3$  o  $\text{R}^4$  están unidos formando  $-\text{COOCH}_2-$ .

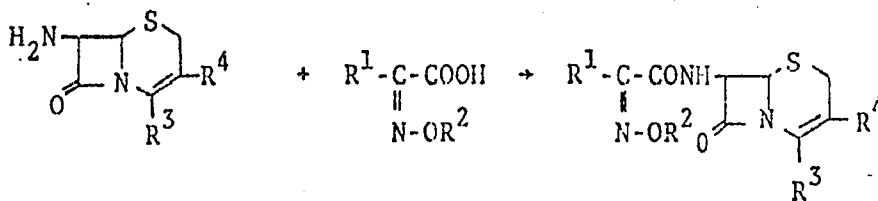
30

Respecto al presente invento, ha de advertirse



1

Procedimiento 1



5

(II)

(III)

(I)

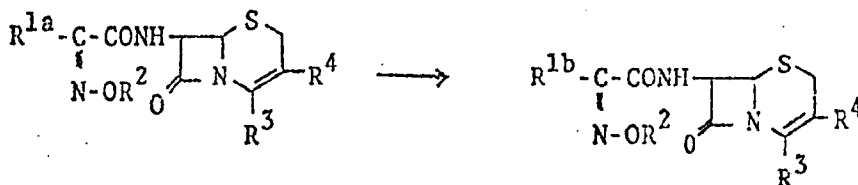
o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus sales.

o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una de sus sales.

o una de sus sales

10

Procedimiento 2



15

Eliminación del grupo protector del amino (o imino)

(IV)

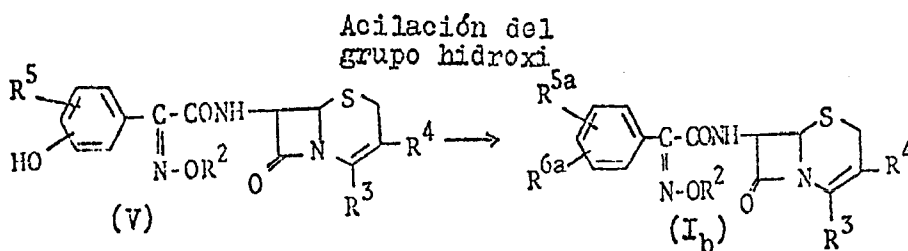
(I<sub>a</sub>)

o una de sus sales

o una de sus sales

20

Procedimiento 3



25

o una de sus sales

o una de sus sales

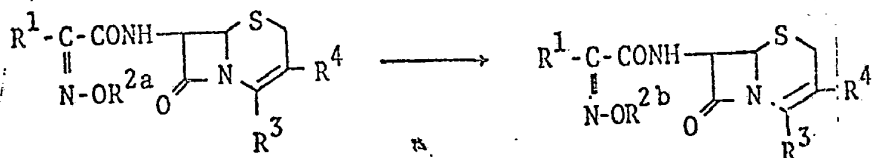
30

1

Procedimiento 4

Eliminación del grupo protector del carboxi

5



(V<sub>a</sub>)

(I<sub>c</sub>)

o una de sus sales

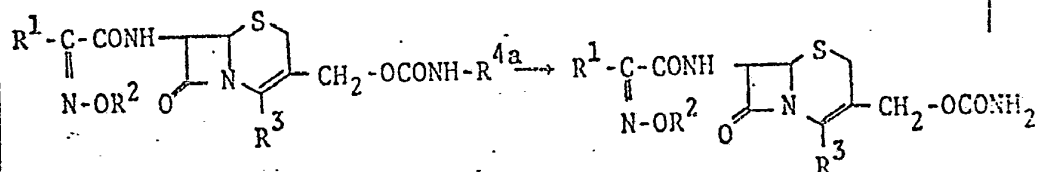
o una de sus sales

10

Procedimiento 5

Eliminación del grupo protector del amino

15



(V<sub>b</sub>)

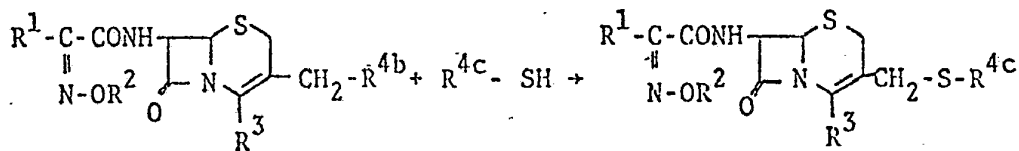
(I<sub>d</sub>)

o una de sus sales

o una de sus sales

20

Procedimiento 6



(V<sub>c</sub>)

(V<sub>d</sub>)

(I<sub>e</sub>)

25

o una de sus sales

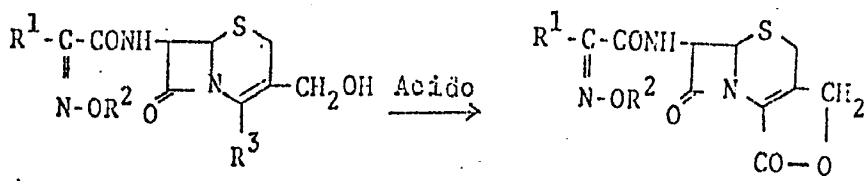
o su derivado reactivo en el grupo mercapto

o una de sus sales

Procedimiento 7

30

1



5

(V<sub>e</sub>)

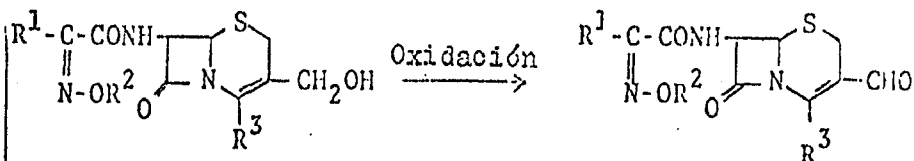
o una de sus sales

(I<sub>f</sub>)

o una de sus sales

Procedimiento 8

10



(V<sub>e</sub>)

o una de sus sales

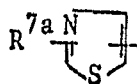
(I<sub>g</sub>)

o una de sus sales

15

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno como se han definido antes;

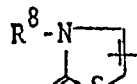
R<sup>1a</sup> es un grupo de la fórmula:



en la que R<sup>7a</sup> es amino protegido; o

20

un grupo de la fórmula

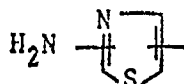


en la que R<sup>8</sup> es como se ha definido antes y

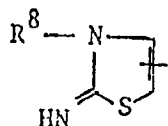
R<sup>9a</sup> es imino protegido;

R<sup>1b</sup> es un grupo de la fórmula:

25



un grupo de la fórmula:



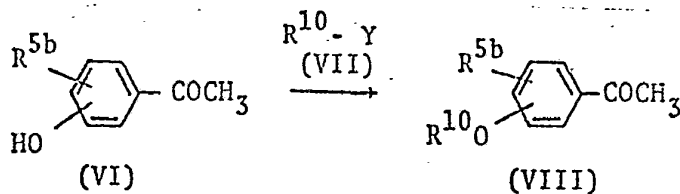
en la que R<sup>8</sup> es como se ha definido antes;

30

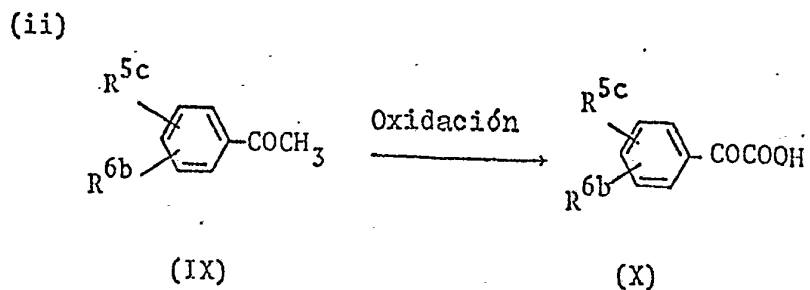
- 1  $R^{5a}$  es hidrógeno, halógeno, nitro, alcoxi inferior o aciloxi;  
 5  $R^{6a}$  es aciloxi;  
 $R^{2a}$  es carboxi-alcohilo inferior protegido;  
 $R^{2b}$  es carboxi-alcohilo inferior;  $R^{4a}$  es un grupo protector de amino;  
 $R^{4b}$  es un grupo que puede estar sustituido por un grupo  $R^{4c}$ -S- en el que  $R^{4c}$  es un grupo heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecuado(s); y  
 10  $R^{4c}$  es como se ha definido antes.

Entre los compuestos de partida, el compuesto de partida (III), incluyendo el isómero anti correspondiente son nuevos y pueden prepararse por los procedimientos que se ilustran por el esquema siguiente.

15



20

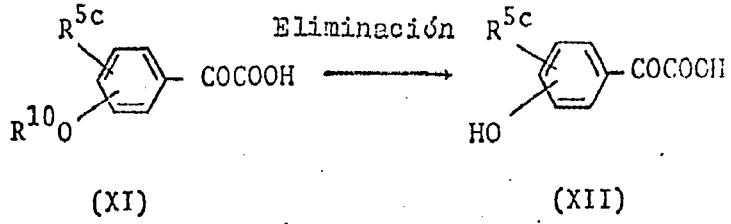


25

30

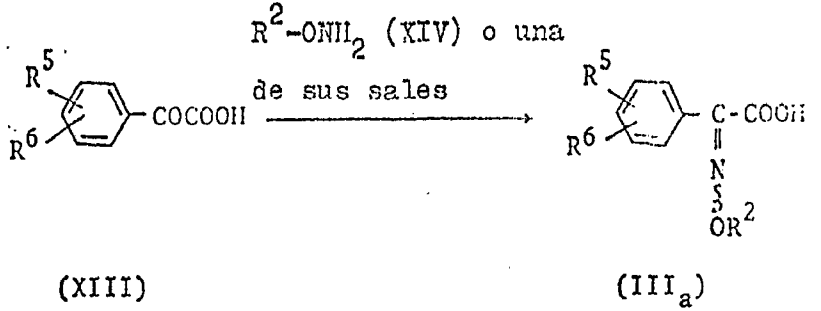
1

(iii)



5

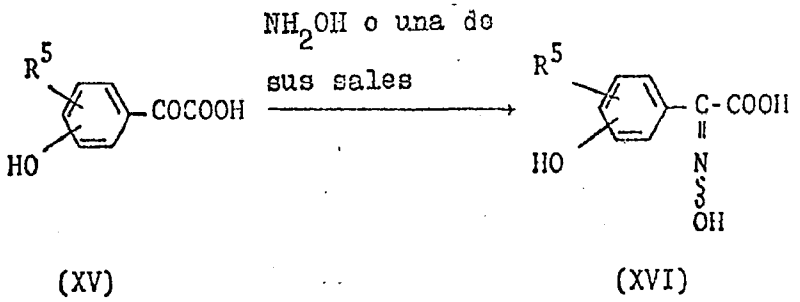
(iv)



10

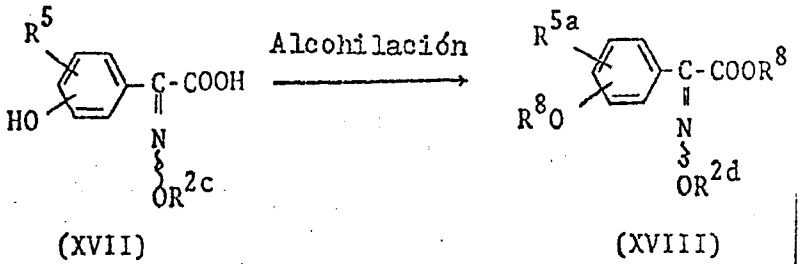
(2)

(i)



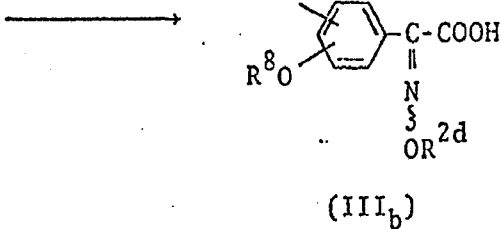
15

(ii)



20

Hidrólisis

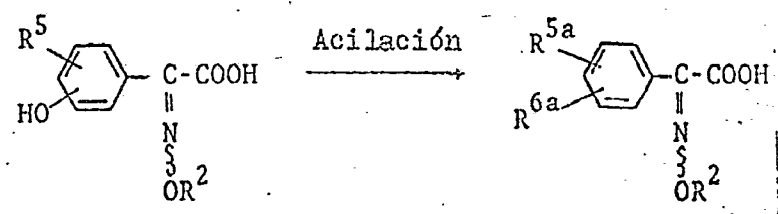


25

30

1

(3)



5

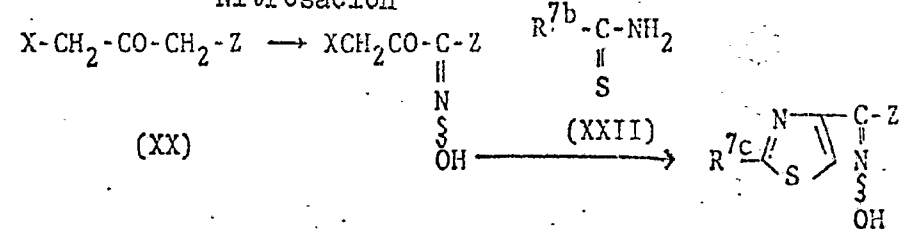
(XIX)

(III<sub>c</sub>)

(4)

(i)

Nitrosación



10

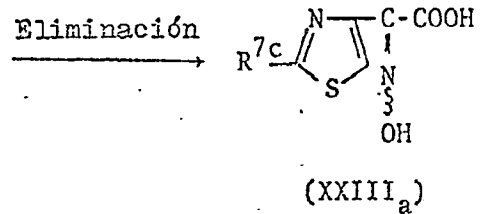
(XX)

(XXII)

(XXI)

(XXIII)

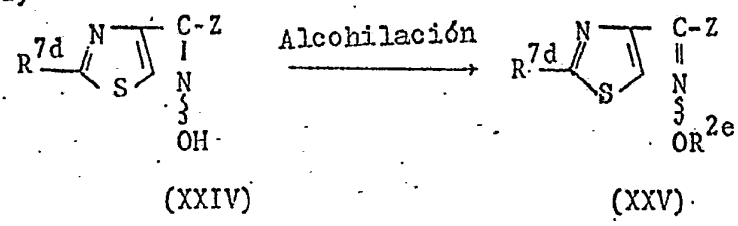
15



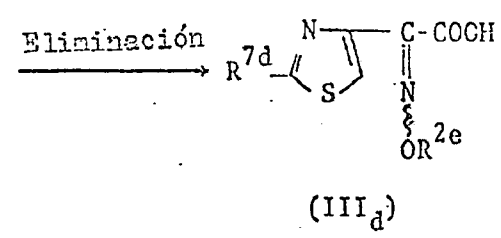
20

(ii)

Alcoholación

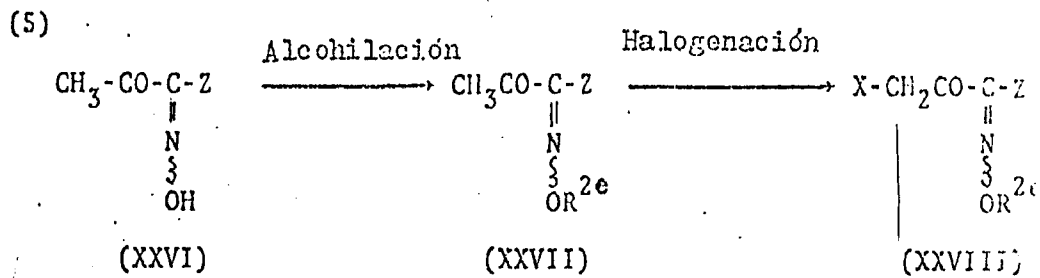


25

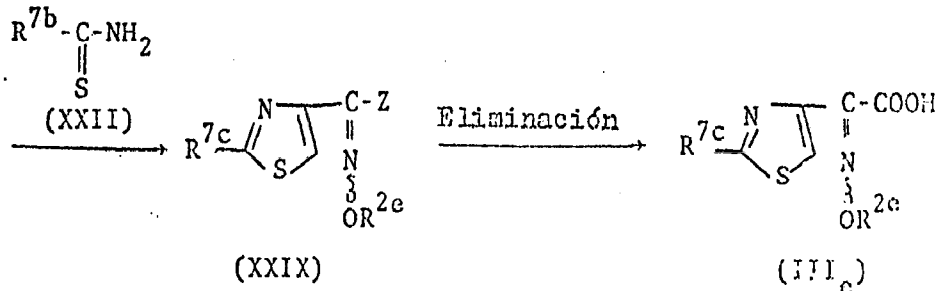


30

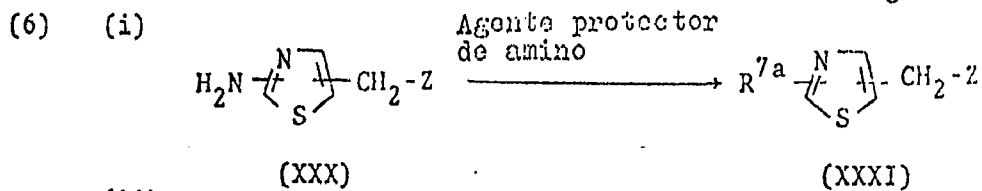
1



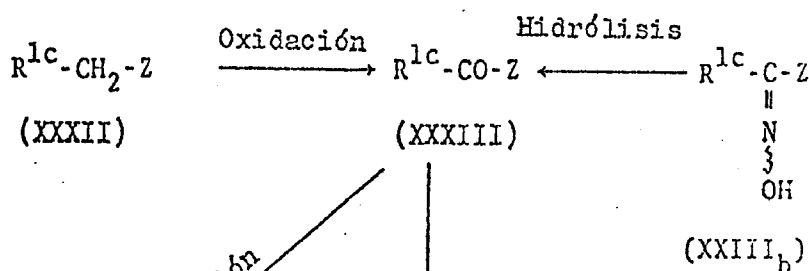
5



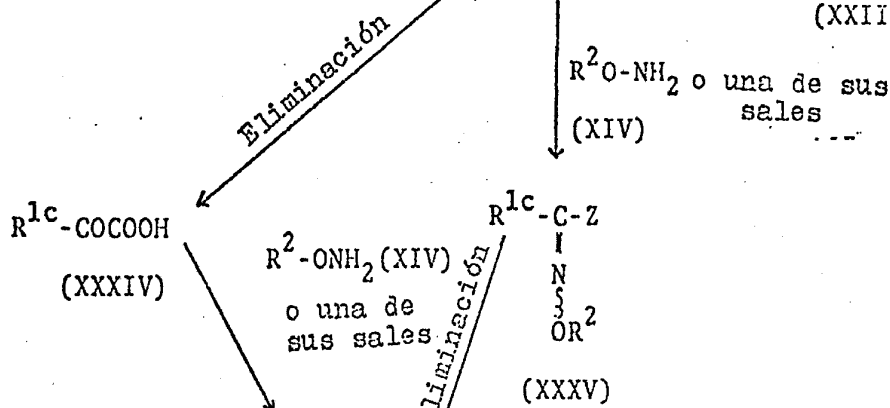
10



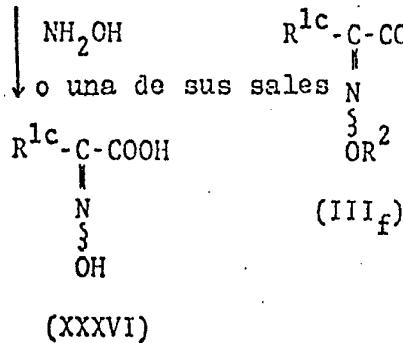
15



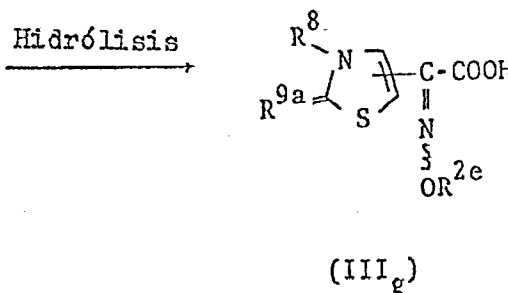
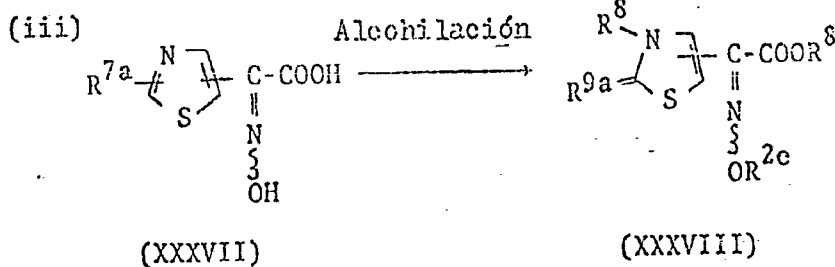
20



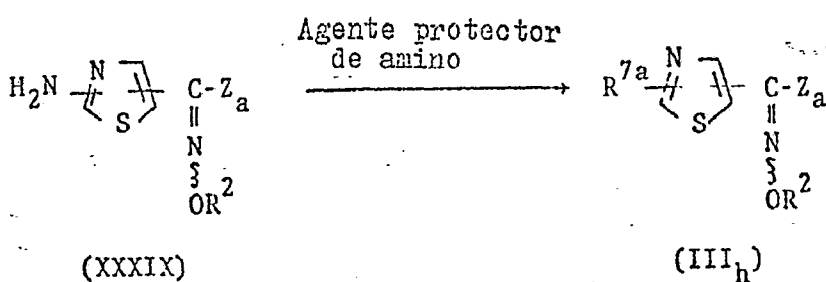
25



30



(7)



en las que R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9a</sup> son cada uno como se han definido antes;

R<sup>5b</sup> es halógeno;

Y es un residuo ácido;

R<sup>10</sup> es ar-alcoholo inferior;

R<sup>5c</sup> es hidrógeno, halógeno o nitro;

R<sup>6b</sup> es alcoxi inferior, ar-alcoxi inferior o acilamino;

R<sup>2c</sup> es hidrógeno, alcoholo inferior o alquenilo inferior;

R<sup>5d</sup> es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo o alcoxi inferior;

X es halógeno;

Z es carboxi protegido;

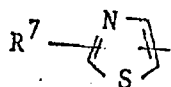
R<sup>7b</sup> es alcoholo inferior, amino o alcoxi inferior;

R<sup>7c</sup> es alcoholo inferior, amino o hidroxilo;

R<sup>7d</sup> es alcoholo inferior;

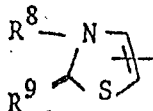
1  $R^{2a}$  es alcoholo inferior;

$R^{1c}$  es un grupo de la fórmula:



en la que  $R^7$  es como se ha definido antes,

5 un grupo de la fórmula:



en la que  $R^8$  y  $R^9$  son cada uno como se

ha definido antes;

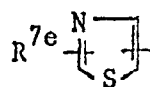
$R^{2d}$  es alcoholo inferior o alquenilo inferior; y

10  $Z_a$  es carboxi o carboxi protegido.

Los otros compuestos de partida (IV), (V), ( $V_a$ )-( $V_c$ ) y ( $V_e$ ) son todos compuestos nuevos y pueden prepararse por dichos procedimientos 1 a 8 antes mencionados.

15 Respecto a los compuestos objeto del presente invento de las fórmulas (I), ( $I_a$ ) y ( $I_c$ )-(I<sub>g</sub>), y los compuestos de partida de las fórmulas (III), (III<sub>e</sub>), (III<sub>f</sub>), (III<sub>h</sub>), (IV), ( $V_a$ )-(V<sub>c</sub>), ( $V_e$ ), (XXIII)-(XXIII<sub>b</sub>), (XXIX)-(XXXVII) y (XXXIX), se entenderá que dicho objeto y compuestos de partida incluyen isómeros tal como isómeros tautómeros con relación a sus grupos tiazol. Es decir, en el caso

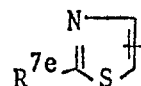
20 que el grupo representado por la fórmula:



(en la que  $R^{7e}$  es amino, amino protegido o

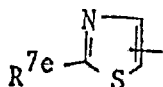
hidróxi) en la fórmula de dicho objeto y compuestos de partida toman la fórmula:

25



(A) ( $R^{7e}$  es como se ha definido antes), dicho

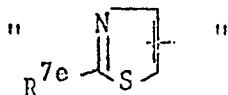
grupo de la fórmula:



puede representarse también alternativamente

30





1

R<sup>7e</sup>

solamente por motivos de conveniencia.

(A)

5

10

Además, respecto a los compuestos objeto del presente invento (I), (I<sub>a</sub>)-(I<sub>c</sub>) y (I<sub>e</sub>), y los compuestos de partida (II), (IV), (V) y (V<sub>a</sub>), los compuestos en los que R<sup>3</sup> es carboxi y R<sup>4</sup> es formilo pueden también considerarse como sustancialmente los mismos compuestos que los compuestos en los que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están unidos formando un grupo de la fórmula: -COOCH(OH)-, es decir los llamados compuestos del tipo hemiacetal intramolecular, y por consiguiente se entenderá que ambos están incluidos en la misma categoría del compuesto per se y por lo tanto dentro del alcance del presente invento.

15

20

25

30

La sal farmacéuticamente aceptable adecuada del isómero sin de los compuestos del ácido 3-cefen-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7 (I) objetos del presente invento son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal inorgánica, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc) y una sal de un metal alcalino-térreo (sal de calcio, sal de magnesio, etc), sal de amonio etc, una sal orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, etc), etc, una sal de un ácido orgánico (por ejemplo acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc), una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc) o una sal con un aminoácido,

1 (por ejemplo arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc), y similares.

5 En las descripciones anteriores y subsiguientes de la presente memoria, ejemplos e ilustraciones adecuadas de varias definiciones que el presente invento intenta incluir dentro de su alcance se explican con detalle como sigue.

10 El término "inferior" se entiende que significa 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se especifique otra cosa.

15 El grupo hidrocarburo alifático se intenta que signifique hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede incluir alcohol inferior, alqueno inferior y similares. Y dicho grupo hidrocarburo alifático puede tener de 1 a 2 sustituyentes adecuados tales como carboxi, carboxi protegido, erilitio, alcoholitio inferior, arilo, aciloxi, alcoxi inferior, ari-  
loxi, un grupo heterocíclico o similares.

20 El halógeno adecuado puede incluir cloro, bromo, flúor y yodo.

25 Alcoxi inferior y el resto alcoxi inferior adecuados en la expresión "ar-alcoxi inferior" pueden incluir el que sea ramificado, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares, y preferiblemente uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente que tenga de 1 a 2 átomos de carbono.

30 Amino protegido adecuado puede incluir un grupo acilamino y amino sustituido por un grupo protector convencional distinto del grupo ácido tal como bencilo o simila-

1 res.

Alcoholo inferior y resto alcoholo inferior adecuados en las expresiones "alcoholo inferior", "carboxi-  
-alcoholo inferior", "carboxi-alcoholo inferior protegido",  
5 "an-alcoholo inferior" y "dialcoholo(inferior) amino" pueden incluir los que estén ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, y preferiblemente que tengan de 1 a 4 átomos de carbono, y más preferiblemente que tengan de 1 a 2 átomos de carbono.  
10

El grupo imino protegido adecuado puede incluir un grupo acilimino e imino sustituido por un grupo protector convencional diferente del grupo acilo tal como bencilo y similares.

15

El carboxi protegido y el resto carboxi protegido adecuados en la expresión "carboxi-alcoholo inferior protegido" puede incluir carboxi esterificado en el que dicho éster puede ser uno tal como el éster de un alcoholo inferior (por ejemplo éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico, éster t-pentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc), en el que el resto alcoholo inferior puede ser preferiblemente uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono; éster de alqueno inferior (por ejemplo éster vinílico, éster alílico, etc); éster de alquino inferior (por ejemplo éster etínico, éster propínico, etc); éster de mono(o di o tri)-halógeno-alcoholo inferior (por ejemplo éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc);  
20  
25  
30 éster de alcanoiloxi inferior-alcoholo inferior (por ejem-

1 plo éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster  
butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pi-  
valoiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-ace-  
toxiético, éster 2-propioniloxietílico, etc);  
5 éster de alcanosulfonil inferior-alcoholo inferior (por  
ejemplo éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc);  
éster de ar-alcoholo inferior, por ejemplo éster de fenil-  
-alcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyente(s)  
adecuado(s) (por ejemplo, éster bencílico, éster 4-metoxi-  
10 bencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster  
trietílico, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)-  
-metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidrox-  
-3,5-diterciaributilbencílico, etc);  
éster arílico que puede tener uno o más sustituyente(s)  
15 adecuado(s) (por ejemplo, éster fenílico, éster toliílico,  
éster terciaributilfenílico, éster xilílico, éster mesiti-  
lítico, éster cumenílico, etc), y similares. Ejemplo prefe-  
rido de carboxi protegido puede ser alcoxi inferior-carbo-  
nilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propo-  
20 xicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-penti-  
loxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc) que tiene de 2 a 7  
átomos de carbono, preferiblemente uno que tenga de 2 a 5  
átomos de carbono.

Arilo y resto arilo adecuados en las expresiones  
25 "ar-alcoholo inferior", "ar-alcoxi inferior", "ariltio" y  
"ariloxi" pueden incluir fenilo, toliilo, xililo, mesitilo,  
cumenilo, naftilo y similares, en los que dicho grupo ari-  
lo puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) adecuado(s) tal co-  
mo halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo, o flúor), hi-  
30 droxi y similares.

1 El grupo heterocíclico y resto heterocíclico ade-  
cuados en la expresión "un grupo tionetilo heterocíclico  
que puede tener sustituyente(s) adecuado(s)" significa un  
grupo heterocíclico, monocíclico o policíclico saturado o  
5 no saturado que contiene al menos un heteroátomo tal como  
un átomo de oxígeno, azufre, nitrógeno y similares.

Y, un grupo heterocíclico especialmente preferi-  
ble puede ser un grupo heterocíclico tal como:

un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 6 miembros  
10 (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene 1 a 4 átomos  
de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imida-  
zolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pi-  
razinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-  
-triazolilo; 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc),  
15 tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo,  
etc), etc;

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (pre-  
feriblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomos  
de nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo; imidazolidinilo,  
20 piperidino, piperazinilo, etc;

un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene  
de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoin-  
dolilo, indolicinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquino-  
lilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc;

25 un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros  
(preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 áto-  
mos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo  
oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-  
-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc)  
30 etc;

- 1 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, etc);
- 5 un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc);
- 10 un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc), etc;
- 15 un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolidinilo, etc);
- un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc;
- 20 un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc y similares;
- 25 en el que dicho grupo heterocíclico puede tener de 1 a 2 sustituyentes adecuados tales como alcoholilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; alquenilo inferior (por ejemplo vinilo, alilo, butenilo, etc);
- 30 arilo (por ejemplo, fenilo, tolilo, etc); halógeno (por

1 ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor); amino; di-alcoholo(in-  
ferior)-amino-alcoholo inferior (por ejemplo dimetilamino-  
metilo, dimetilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilamino-  
butilo, etc), teniendo preferiblemente de 1 a 6 átomos de  
5 carbono; o similares.

Alquenilo inferior adecuado es aquel que tenga  
de 2 a 6 átomos de carbono y puede incluir, por ejemplo vi-  
nilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-pen-  
tenilo y similares, y preferiblemente el que tiene 2 a 4  
10 átomos de carbono.

El resto acilo adecuado en las expresiones "acil-  
amino", "acilimino", "aciloxi" y "aciloximetilo" como se  
han mencionado antes puede incluir carbamoilo, un grupo acil-  
lo alifático y un grupo acilo que contiene un anillo aromá-  
tico o heterocíclico. Y, ejemplos adecuados de estos acilos  
15 pueden ser alcanilo inferior, (por ejemplo, formilo, ace-  
tilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isova-  
lerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc), preferiblemen-  
te uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, más preferible-  
mente uno que tenga de 1 a 2 átomos de carbono;

20 alcóxicarbonilo inferior que tiene de 2 a 7 átomos de car-  
bono (por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propoxi-  
carbonilo 1-ciclopropiletóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo,  
butóxicarbonilo, t-butóxicarbonilo, pentiloxicarbonilo,  
25 t-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc), preferible-  
mente uno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

alcanosulfonilo inferior (por ejemplo mesilo, etanosulfoni-  
lo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo,  
etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de car-  
30 bono, más preferiblemente uno que tiene de 1 a 2 átomos de

- 1 carbono;  
arenosulfenilo (por ejemplo bencenosulfonilo, tosilo, etc);  
aróilo (por ejemplo, benzóilo, toluilo, naftóilo, ftalóilo,  
indancarbonilo, etc);  
5 ar-alcanoilo inferior (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc);  
ar-alcoxi(inferior)carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc); y similares.

- 10 El resto acilo como se estableció antes puede tener de 1 a 3 sustituyente(s) adecuados tales como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor), hidróxi, ciano, nitro, alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc), alcoholo inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc), alqueno inferior (por ejemplo vinilo, alilo, etc), acilo tal como  
15 halo-alcanoilo inferior (por ejemplo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), arilo (por ejemplo, fenilo, toluilo, etc) o similares. Ejemplos adecuados del acilo que tiene dichos sustituyentes pueden  
20 ser mono(o di o tri)-halo-alcanoilo inferior (por ejemplo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono;  
mono(o di o tri)-halo-alcanoil(inferior)-carbamoilo (por ejemplo, tricloroacetilcarbamoilo, etc), preferiblemente  
25 uno que tiene de 3 a 4 átomos de carbono; o similares.

- 30 El grupo protector adecuado de amino para R<sup>4a</sup> puede incluir ácido tal como halo-alcanoilo inferior (por ejemplo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 2 a 3 átomos de carbono, o similares.

1 El residuo ácido adecuado puede incluir un resi-  
duo de un ácido tal como un ácido inorgánico (por ejemplo  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico,  
ácido sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (por ejemplo, áci-  
5 do metanosulfónico, ácido bencenosulfónico ácido p-toluen  
sulfónico, etc).

Ejemplo adecuado de un grupo que puede estar sus-  
tituido por un grupo  $R^{4c}$ -S- puede incluir un residuo ácido  
tal como halógeno, azido o aciloxi en el que dicho halóge-  
no y el resto acilo de dicho aciloxi son los mismos que se  
10 han mencionado antes.

Entre los ejemplos adecuados de cada uno de los  
grupos de los compuestos objeto del presente invento como  
se han explicado e ilustrado antes, sus ejemplos preferidos  
15 se ilustran a continuación.

El ejemplo preferido de  $R^5$  puede ser hidrógeno,  
halógeno (preferiblemente cloro) o nitro;

El ejemplo preferido de  $R^6$  puede ser hidroxilo, al-  
coxi inferior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemen-  
20 te de  $C_1-C_2$ ), aciloxi [preferiblemente alcanoiloxi inferior  
(preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ) o  
carbamoiloxi], acilamino [preferiblemente alcano (inferior)-  
-sulfonilo-amino (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferible-  
mente de  $C_1-C_2$ )] o di-alcoholo (inferior)-amino (en el que  
25 el resto alcoholo es preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferi-  
blemente de  $C_1-C_2$ );

El ejemplo preferido de  $R^7$  puede ser amino, amino  
protegido tal como acilamino [preferiblemente alcano (inferior)-  
sulfonilamino (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferi-  
30 blemente de  $C_1-C_2$ ), trihalo-alcancilo(inferior)-amino (pre-

1 feriblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ), alco-  
 xi (inferior)-carbonilamino (preferiblemente de  $C_2-C_7$ , más  
 preferiblemente de  $C_3-C_6$ ) o alcanilo (inferior)-amino (pre-  
 feriblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ), hi-  
 5 droxi o alcoholo inferior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más  
 preferiblemente de  $C_1-C_2$ );

ejemplo preferido de  $R^8$  es alcoholo inferior de  
 $C_1-C_4$ , más preferiblemente alcoholo inferior de  $C_1-C_2$ ;

ejemplo preferido de  $R^9$  puede ser imino protegido  
 10 tal como acilimino [preferiblemente alcan (inferior)-sul-  
 fonilimino (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente  
 de  $C_1-C_2$ )];

ejemplo preferido de  $R^2$  puede ser alcoholo infe-  
 rior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-$   
 15  $C_2$ , más preferiblemente de  $C_1$ ), alqueno inferior, ar-al-  
 queno inferior, [más preferiblemente fenil-alqueno infe-  
 rior], carboxialcoholo inferior, carboxi-alcoholo infe-  
 rior protegido [más preferiblemente alcoxi(inferior)-car-  
 bonilo (preferiblemente alcoholo inferior de  $C_3-C_6$ ) aril-  
 20 tio-alcoholo inferior [más preferiblemente feniltio-alcoholo  
 inferior], ar-alcoholo inferior [más preferiblemente  
 fenil-alcoholo inferior] que puede tener halógeno (prefe-  
 riblemente bromo) e hidroxilo, tienil-alcoholo inferior o  
 ariloxi-alcoholo inferior [más preferiblemente fenoxi-alco-  
 25 hilo inferior] que puede tener hidroxilo, en el que el alque-  
 nilo y el resto alqueno es de  $C_2-C_6$ , preferiblemente de  
 $C_2-C_4$ , y el resto alcoholo es preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más  
 preferiblemente de  $C_1-C_2$ ;

ejemplo preferido de  $R^3$  puede ser carboxi;

30 ejemplo preferido de  $R^4$  puede ser aciloximetilo [preferi-

1 blemente alcanoiloxi (inferior)-metilo (en el que el resto  
alcanoililo es preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemente  
de  $C_1-C_2$ , más preferiblemente  $C_2$ , es decir acetilo) o car-  
bamoiloximetilo que puede tener trihalo-alcanoililo inferior  
5 (en el que el resto trihalo es preferiblemente tricloro y  
el resto alcanoililo es preferiblemente de  $C_2-C_3$ ), hidroximetilo,  
formilo, tetrazolil-tiometano que puede tener alco-  
hilo inferior (preferiblemente de  $C_1-C_4$ , más preferiblemen-  
te de  $C_1-C_2$ ) o di-alcoholo(inferior)-amino-alcoholo infe-  
10 rior (en el que el resto alcoholo es preferiblemente de  
 $C_1-C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ), triazoliltiometano  
que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente de  $C_1-$   
 $C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ) o tiadiazoliltiometano  
que puede tener alcoholo inferior (preferiblemente de  $C_1-$   
15  $C_4$ , más preferiblemente de  $C_1-C_2$ ); o  $R^3$  y  $R^4$  están unidos  
formando  $-COOCH_2-$

Los diversos procedimientos para preparar los  
compuestos objeto del presente invento se explican con de-  
talle a continuación.

20 Procedimiento 1:

El compuesto objeto del invento (I) o una de sus  
sales puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto  
(II) o su derivado reactivo en el grupo amino o una de sus  
sales con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el  
25 grupo carboxi o una de sus sales, que es un método fundamen-  
tal para preparar el compuesto objeto del invento (I).

El derivado reactivo en el grupo amino adecuado  
del compuesto (II) puede incluir derivado reactivo conven-  
cional empleado en amidación, por ejemplo, un derivado de  
30 sililo formado por la reacción del compuesto (II) con un

1 compuesto de sililo tal como bis(trimetilsilil)acetamida,  
trimetilsililacetamida o similares.

La sal adecuada del compuesto (II) puede incluir  
una sal de adición de ácido tal como una sal de un ácido  
5 orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, benceno  
sulfonato, toluensulfonato, etc) o una sal de un ácido inor-  
gánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fos-  
fato, etc); una sal como una base inorgánica tal como una  
sal de un metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal  
10 de potasio, etc), una sal de un metal alcalino-térreo (por  
ejemplo sal de calcio, sal de magnesio, etc), o una sal de  
amonio; una sal con una base orgánica (por ejemplo, sal de  
trietilamina, sal de piridina, etc); y similares.

El derivado reactivo adecuado en el grupo carbo-  
15 xi del compuesto (III) puede incluir uno convencional em-  
pleado en amidación.

Las sales del compuesto (III) pueden ser sales  
con una base inorgánica tal como sales de metal alcalino  
(por ejemplo, sal de sodio o potasio), o una sal de un me-  
20 tal alcalino-térreo (por ejemplo sal de calcio o magnesio),  
una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trie-  
tilamina, piridina, una sal con un ácido (por ejemplo, áci-  
do clorhídrico o ácido bromhídrico) o similares.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un di-  
25 solvente convencional tal como agua, acetona, dioxano, ace-  
tonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de eti-  
leno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilforma-  
mida, piridina o cualquier otro disolvente orgánico que no  
influya adversamente en la reacción. Entre estos disolven-  
30 tes, pueden emplearse los disolventes hidrófilos en una mez

1 cla con agua.

La presente reacción se lleva a cabo preferible-  
mente en presencia de un agente de condensación tal como el  
llamado reactivo de Vilsmeier, por ejemplo, cloruro de (clo-  
5 rometileno)-dimetilamonio producido por la reacción de di-  
metilformamida con cloruro de tionilo o fosgeno, un com-  
puesto producido por la reacción de dimetilformamida con  
oxicloruro de fósforo, etc, o similares.

La reacción también puede llevarse a cabo en pre-  
10 sencia de una base inorgánica u orgánica tal como un hidró-  
xido de metal alcalino, un bicarbonato de metal alcalino,  
un carbonato de metal alcalino, un acetato de metal alca-  
lino, tri-alcoholo(inferior)amina, piridina, N-alcoholo  
(inferior)-morfolina, N,N-dialcoholo(inferior)benzilamina,  
15 N,N-dialcoholo(inferior)anilina como se pone de ejemplo a con-  
tinuación, o similares. Cuando la base o el agente de con-  
densación está en estado líquido puede también emplearse  
como disolvente. La temperatura de reacción no es crítica,  
y la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento  
20 o a temperatura ambiente.

En la presente reacción ha de observarse que, en  
el caso de que el compuesto de partida (III) se haga reac-  
cionar con el compuesto (II) o su derivado reactivo en el  
grupo amino o una de sus sales en presencia de por ejemplo  
25 pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, etc, solamen-  
te el isómero anti correspondiente del compuesto objeto  
del invento (I) o una mezcla del isómero anti y el isómero  
sin correspondientes se da siempre como un compuesto obje-  
to del invento incluso si el compuesto (III), es decir el  
30 isómero sin se emplea como compuesto de partida. Natural-

1 mente ha de observarse que la reacción del isómero anti  
 correspondiente al compuesto de partida (III) con el com-  
 puesto (II) no puede producir nunca el compuesto objeto  
 del invento (I) del presente invento, es decir el isómero  
 5 sin. Ha de entenderse que dicha tendencia y singularidad  
 de la reacción como se ha mencionado antes se debe al he-  
 cho de que el isómero sin menos estable tiende a isomeri-  
 zarse parcial o completamente al correspondiente isómero  
anti más estable en el transcurso de la reacción, por ejem-  
 10 plo, en la etapa llamada de activación del compuesto (III)  
 de modo que el compuesto isomerizado, es decir el isómero  
 anti correspondiente al compuesto objeto del invento (I)  
 pueda producirse como un compuesto objeto del invento.

15 Por consiguiente, con el fin de obtener el com-  
 puesto objeto del invento (I), es decir el isómero sin  
 selectivamente y con alto rendimiento, es necesario em-  
 plear el compuesto de partida (III), es decir el isómero  
sin y seleccionar una condición de reacción adecuada. Es  
 decir, el compuesto objeto del invento (I), es decir el  
 20 isómero sin puede obtenerse selectivamente y con alto ren-  
 dimiento realizando la reacción, por ejemplo, en presencia  
 de un reactivo de Vilsmeier como se ha mencionado antes,  
 etc, y en condiciones aproximadamente neutras.

25 Especialmente, en caso en el que se emplee el  
 compuesto de partida (III) en el que R<sup>1</sup> es un grupo de la  
 fórmula:  $\text{H}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \diagdown \\ \diagdown \text{S} \diagup \end{array}$  el compuesto objeto del invento (I),  
 es decir el isómero sin puede obtenerse selectivamente y  
 con alto rendimiento realizando la presente reacción del  
 compuesto de partida correspondiente (III), es decir el  
 30

1 isómero sin con el compuesto (II), por ejemplo, en presen-  
cia de un reactivo de Vilsmeier producido por la reacción  
de dimetilformamida con oxicloriguro de fósforo y en condi-  
5 ciones aproximadamente neutras. Y en este caso, ha de obser-  
varse que pueden alcanzarse resultados particularmente bu-  
nos realizando la reacción en presencia de más de dos equi-  
valentes molares de oxicloriguro de fósforo por cada canti-  
dad de dicho compuesto de partida (III), es decir el isóme-  
ro sin y la dimetilformamida como se muestra en los Ejem-  
10 plos de trabajo. Además, en este caso, ha de observarse tam-  
bién que pueden alcanzarse buenos resultados realizando una  
etapa de activación del compuesto de partida (III), es de-  
cir el isómero sin en presencia de un compuesto de sililo  
[por ejemplo bis(trimetilsilil)acetamida, trimetilsilil  
15 acetamida, etc.] y similares.

Respecto a la reacción del compuesto (II) con el  
compuesto (III), ha de observarse que;  
cuando el compuesto (II) en el que  $R^4$  es un grupo carbamoi-  
loximetilo que tiene un grupo acilo se emplea como compues-  
20 to de partida, puede obtenerse ocasionalmente bien el com-  
puesto objeto del invento (I) en el que  $R^4$  es un grupo car-  
bamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o un grupo carba-  
moiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de reac-  
ción;  
25 cuando el compuesto (II) en el que  $R^4$  es un grupo hidroxi-  
metilo se emplea como compuesto de partida, puede obtener-  
se ocasionalmente el compuesto objeto del invento (I) en  
el que  $R^3$  y  $R^4$  están unidos formando  $-COOCH_2-$ ;  
y además el grupo carboxi protegido o sus sales en el com-  
30 puesto (II) puede convertirse en un grupo carboxi libre;

1 en el transcurso de la reacción o en el tratamiento poste-  
rior. Estos casos se incluyen también dentro del alcance  
del presente invento.

5 Como es evidente de la explicación que se ha es-  
tablecido anteriormente, ha de entenderse que el procedi-  
miento 1 es un método fundamental y el más ventajoso para  
preparar el compuesto objeto del invento (I), es decir el  
isómero sin.

#### Procedimiento 2

10 El compuesto objeto del invento ( $I_a$ ) o una de  
sus sales puede prepararse sometiendo el compuesto (IV) o  
una de sus sales a una reacción de eliminación del grupo  
protector del amino o imino.

15 La sal del compuesto (IV) adecuada puede incluir  
una sal de metal, una sal de amonio, una sal de amina or-  
gánica y similares como se ha mencionado antes.

20 La presente reacción de eliminación se lleva a  
cabo de acuerdo con un método convencional tal como hidró-  
lisis; reducción; un método que hace reaccionar el compues-  
to (IV) en el que el grupo protector es un grupo acilo con  
un agente iminohalogenante y a continuación con un agente  
iminoeterificante y, si es necesario, someter el compuesto  
resultante a hidrólisis; o similar. La hidrólisis puede in-  
cluir un método que emplea un ácido o base o hidrazina y  
25 similares. Estos métodos pueden seleccionarse dependiendo  
de la clase de grupos protectores que han de eliminarse.

30 Entre estos métodos, la hidrólisis que emplea un  
ácido es uno de los métodos común y preferido para eliminar  
los grupos protectores tal como alcóxicarbonilo sustituido  
o no sustituido (por ejemplo t-pentiloxycarbonilo, etc),

1 alcanoilo (por ejemplo, formilo, etc), cicloalcoxicarboni-  
lo, aralcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejem-  
plo benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo sustituido, etc),  
feniltio sustituido, aralcoilideno sustituido, alcoholideno  
5 sustituido, cicloalcoilideno sustituido o similares. El áci-  
do adecuado puede incluir un ácido orgánico o inorgánico,  
por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido  
bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídri-  
co y similares, y el ácido preferido es un ácido que puede  
10 eliminarse fácilmente de la mezcla de reacción por una for-  
ma convencional tal como destilación a presión reducida, por  
ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clor-  
hídrico, etc. El ácido adecuado para la reacción puede se-  
leccionarse de acuerdo con la clase de grupo protector que  
15 ha de eliminarse. Cuando la reacción de eliminación se rea-  
liza con el ácido, puede llevarse a cabo en presencia o au-  
sencia de un disolvente. Un disolvente adecuado puede in-  
cluir un disolvente orgánico, agua o un disolvente mixto  
de ellos. Cuando se emplea ácido trifluoroacético, la reac-  
20 ción de eliminación puede llevarse a cabo preferiblemente  
en presencia de anisol.

La hidrólisis que emplea hidrazina se aplica co-  
munmente para eliminar el grupo protector, por ejemplo, suc-  
cinilo o ftaloilo.

25 La hidrólisis con una base se aplica preferible-  
mente para eliminar el grupo acilo, por ejemplo, haloalca-  
noilo (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc). La base adecua-  
da puede incluir, por ejemplo, una base inorgánica tal como  
un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de  
30 sodio, hidróxido de potasio, etc.), un hidróxido de un me-

1 tal alcalino-térreo (por ejemplo hidróxido de magnesio, hi-  
dróxido de calcio, etc), carbonato de metal alcalino (por  
ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc),  
carbonato de metal alcalino-térreo (por ejemplo, carbonato  
5 de magnesio, carbonato de calcio, etc), bicarbonato de me-  
tal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbo-  
nato de potasio, etc), acetato de metal alcalino (por ejem-  
plo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc), fosfato  
de metal alcalino-térreo (por ejemplo, fosfato de magnesio,  
10 fosfato de calcio, etc), hidrógeno-fosfato de metal alcali-  
no (por ejemplo hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fos-  
fato dipotásico, etc), o similares, y una base orgánica  
tal como trialcohilamina (por ejemplo, trimetilamina, trie-  
tilamina, etc), picolina, N-metil-pirrolidina, N-metilmor-  
folina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno; 1,4-diazabicy-  
clo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5 o  
15 similares. La hidrólisis que emplea una base se lleva a ca-  
bo en agua o un disolvente orgánico hidrófilo o una mezcla  
de ellos.

20 Entre los grupos protectores, el grupo acilo pue-  
de eliminarse generalmente por hidrólisis como se ha mencio-  
nado antes o por otra hidrólisis convencional. En el caso  
de que el grupo acilo sea alcóxicarbonilo sustituido con  
halógeno u 8-quinolinóxicarbonilo, se eliminan tratando con  
25 un metal pesado tal como cobre, zinc o similares.

La eliminación reductora se aplica generalmente  
para eliminar el grupo protector, por ejemplo, haloalcoxi-  
carbonilo (por ejemplo, tricloroetóxicarbonilo, etc), aral-  
coxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, ben-  
30 cilóxicarbonilo, bencilóxicarbonilo sustituido etc), 2-piri-

1 dimetoxicarbonilo, etc. La reducción adecuada puede incluir, por ejemplo, la reducción con un borohidruro de metal alcalino (por ejemplo, borohidruro de sodio, etc) y similares.

5 El agente de iminohalogenación adecuado empleado en un método como se ha mencionado antes puede incluir tri  
10 cloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno y similares. La temperatura de reacción no es crítica, y la reacción se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente o con enfriamiento. El agente de iminoeterificación adecuado que reacciona con el producto de reacción así obtenido puede incluir un alcohol, alcóxido de metal y similares. El alcohol adecuado puede  
15 incluir alcanol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, etc) que puede estar sustituido con alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc). El alcóxido de metal adecuado puede incluir alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, alcóxido de sodio, alcóxido de potasio, etc), alcóxido de metal alcalino-térreo (por ejemplo alcóxido de calcio, alcóxido de bario, etc) y similares. La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo con enfriamiento o a temperatura ambiente.

25 El producto así obtenido, se somete, si es necesario, a hidrólisis. La hidrólisis puede llevarse a cabo fácilmente vertiendo la mezcla de reacción obtenida antes sobre el agua, pero al agua puede añadirse previamente un disolvente hidrófilo (por ejemplo, metanol, etanol, etc),  
30 una base (por ejemplo, bicarbonato de metal alcalino, tri

1 alcoholamina, etc) o un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico diluido, ácido acético, etc).

5 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del grupo protector del grupo amino y el método de eliminación que se ha mencionado antes, y la reacción presente se lleva a cabo preferiblemente en unas condiciones suaves tal como con enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada.

10 El presente invento incluye, dentro de su alcance, los casos en que el grupo protegido se transforma en el grupo carboxi libre; que cuando se emplea como compuesto de partida el compuesto (IV) en el que  $R^4$  es un grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo, puede obtenerse ocasionalmente bien el compuesto objeto del invento ( $I_a$ ) en el que  $R^4$  es un grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o un grupo carbamoiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de reacción; y que cuando el compuesto (IV) en el que  $R^4$  es un grupo aciloximetilo se emplea como compuesto de partida, puede obtenerse ocasionalmente el compuesto objeto del invento ( $I_a$ ) en el que  $R^3$  y  $R^4$  están unidos formando  $-COOCH_2-$  de acuerdo con las condiciones de reacción en el transcurso de la reacción o en un tratamiento posterior.

25 Procedimiento 3

El compuesto objeto del invento ( $I_b$ ) o una de sus sales pueden prepararse por acilación del grupo hidroxilo del compuesto (V) o una de sus sales.

30 La sal del compuesto (V) adecuada puede referirse también a una de las puestas de ejemplo para el compues

1 to (IV).

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido sulfónico correspondiente y el tio-ácido que tiene el grupo acilo antes citado como sus restos acilo, y los derivados reactivos de los ácidos antes mencionados. El derivado reactivo adecuado de los ácidos antes mencionados pueden incluir un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. Ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (por ejemplo, ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulforoso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo, ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, o ácido tricloroacético, etc), o ácido carboxílico aromático (por ejemplo, ácido benzoico, etc); un anhídrido de ácido simétrico; una amida activada con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado [por ejemplo, éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N<sup>+</sup> = CH-), éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesil-fenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster

1 piperídilico, tioéster 8-quinoleínico 7, o un éster con  
N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N- hi  
droxisuccinimida, N-hidroxiftalimida o 1-hidroxi-6-cloro-  
-1H-benzotriazol y similares. Estos derivados reactivos  
5 pueden seleccionarse opcionalmente entre ellos de acuerdo  
con la clase de agente de acilación que ha de emplearse.

El agente de acilación puede incluir además iso-  
cianato o isotiocianato alifático, aromático o heterocícli-  
co (por ejemplo, isocianato de metilo, isocianato de feni-  
10 lo, isocianato de tricloroacetilo, isotiocianato de metilo  
etc) y haloformiato (por ejemplo, cloroformiato de etilo,  
cloroformiato de bencilo, etc). En este caso, por ejemplo  
cuando se emplea isocianato de tricloroacetilo como agente  
de acilación, el grupo tricloroacetilcarbamoilo se intro-  
15 duce como un grupo acilo y dicho grupo puede convertirse  
en un grupo carbamoilo tratándolo con una base, y cuando  
se emplea cloroformiato de etilo como agente de acilación,  
se introduce un grupo etoxicarbonilo como grupo acilo.

La presente reacción se lleva a cabo de acuerdo  
20 con condiciones de reacción similares a las de la reacción  
antes citada del compuesto (II) con el compuesto (III), y  
se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base.  
En la reacción del compuesto (V) con un agente de acila-  
ción, el grupo carboxi protegido o las sales del compuesto  
25 (V) pueden convertirse en un grupo carboxi libre en el  
transcurso de la reacción o en un tratamiento posterior;  
y cuando el compuesto (V) en el que  $R^4$  es un grupo carba-  
moiloximetilo que tiene un grupo acilo se emplea como com-  
puesto de partida, puede obtenerse ocasionalmente bien el  
30 compuesto objeto del invento ( $I_p$ ) en el que  $R^4$  es un grupo

1 carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo o bien un grupo  
carbamoiloximetilo libre de acuerdo con las condiciones de  
reacción en el transcurso de la reacción o en un tratamien-  
to posterior. Estos casos se incluyen también dentro del al-  
5 cance del presente invento.

#### Procedimiento 4

El compuesto objeto del invento ( $I_c$ ) o una de sus  
sales pueden prepararse sometiendo el compuesto ( $V_a$ ) o una  
de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protec-  
10 tor del carboxi.

La sal adecuada del compuesto ( $V_a$ ) puede referir-  
se a las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

La presente reacción de eliminación se lleva a ca-  
bo de acuerdo con un método convencional tal como hidrólisis  
15 o similares. La hidrólisis puede incluir un método que em-  
plea un ácido o base y similares. Estos métodos pueden se-  
leccionarse dependiendo de la clase de grupos protectores  
que han de eliminarse.

La hidrólisis que emplea un ácido es uno de los  
20 métodos más comunes y preferidos para eliminar los grupos  
protectores tales como fenil-alcoholo inferior, fenil-al-  
coholo inferior sustituido, alcoholo inferior, alcoholo in-  
ferior sustituido o similares. El ácido adecuado puede in-  
cluir ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido fórmico,  
25 ácido trifluoroacético, ácido bencenosulfónico, ácido  
p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y similares. La pre-  
sente reacción puede llevarse a cabo en presencia de anisol.  
El ácido adecuado para la reacción puede seleccionarse de  
acuerdo con el grupo protector que ha de eliminarse y otros  
30 factores.

1 La hidrólisis que emplea un ácido puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, tal como un disolvente orgánico, agua o una mezcla de dichos disolventes.

5 La temperatura de reacción no es crítica y puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con la clase del grupo protector y el método de eliminación, y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en unas condiciones suaves tales como con enfriamiento, a temperatura ambiente o ligero calentamiento.

10 El presente invento incluye, dentro de su alcance, los casos en que el grupo carboxi protegido para  $R^3$  se transforme en el grupo carboxi libre; que el grupo amino protegido se transforma en el grupo amino libre, que el grupo imino protegido se transforma en el grupo imino libre; que el grupo aciloxi se transforma en el grupo hidroxil; y/o que el grupo carbamoiloximetilo que tiene un grupo acilo se transforma en el grupo carbamoiloximetilo libre; durante la reacción o en un tratamiento posterior en la reacción presente.

15 Procedimiento 5

20 El compuesto objeto del presente invento ( $I_d$ ) o una de sus sales puede prepararse sometiendo el compuesto ( $V_p$ ) o una de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protector del amino.

25 La sal adecuada del compuesto ( $V_p$ ) puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

30 La presente reacción de eliminación puede incluir un método de eliminación que emplea una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc),

1 un bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato  
de sodio, bicarbonato de potasio, etc), o carbonato de me-  
tal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato  
de potasio, etc), una base orgánica tal como un alcóxido  
5 de metal alcalino (por ejemplo metóxido de sodio, etóxido  
de sodio, etc), una trialcohilamina (por ejemplo, trimetil-  
amina, trietilamina, etc), trictanolamina, N,N-dimetilani-  
lina, N,N-dimetilbencilamina, N-metilmorfolina o piridina; y  
una reacción de eliminación que emplea alúmina básica, re-  
sina de intercambio iónico básica, ácido (por ejemplo, áci-  
10 do trifluoroacético, anisol, etc). La presente reacción de  
eliminación se lleva a cabo generalmente en agua, un disol-  
vente hidrófilo o una mezcla de ellos. La temperatura de  
reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo prefe-  
15 riblemente a temperatura ambiente o con enfriamiento.

El presente invento, incluye, dentro de su alcan-  
ce, los casos en que el grupo carboxi protegido o sus sa-  
les en el compuesto ( $V_0$ ) pueden convertirse en un grupo car-  
boxi libre, y que el grupo amino y/o imino protegidos pue-  
den convertirse en el grupo amino y/o imino libres, respec-  
20 tivamente en el transcurso de la reacción o en un tratamien-  
to posterior.

#### Procedimiento 6:

El compuesto objeto del invento ( $I_e$ ) o una de sus  
25 sales puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto  
( $V_c$ ) o una de sus sales con el compuesto ( $V_d$ ) o su derivado  
reactivo en el grupo mercapto."

La sal adecuada del compuesto ( $V_c$ ) puede referir-  
se a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

30 El derivado reactivo adecuado en el grupo mercap-

1 to del compuesto ( $V_d$ ) puede incluir una sal metálica tal como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc) o similares.

5 La presente reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitroben-  
ceno, cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilfor-  
mamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, dimetil-  
sulfóxido, o cualquier otro disolvente que no afecte adver-  
10 samente a la reacción, preferiblemente los que tienen fuer-  
tes polaridades. Entre los disolventes, pueden emplearse los disolventes hidrófilos en mezcla con agua. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones débilmente  
básicas o casi neutras. Cuando el compuesto ( $V_c$ ) y/o el  
15 compuesto de tiol ( $V_d$ ) se emplea en una forma libre, la reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, una base orgánica tal como trialcohil-  
amina, piridina y similares. La temperatura de reacción  
20 no es crítica, y la reacción se lleva a cabo generalmente a la temperatura ambiente o con calentamiento. El producto de reacción puede aislarse de la mezcla de reacción por métodos convencionales.

25 La reacción del compuesto ( $V_c$ ) con el compuesto ( $V_d$ ) incluye, dentro de su alcance los casos en que el grupo carboxi protegido o sus sales en el compuesto ( $V_c$ ) puede convertirse en un grupo carboxi libre; que el grupo amino y/o imino protegidos puedan convertirse en un grupo amino y/o imino libres; y que el grupo aciloxi pueda con-  
30 vertirse en el grupo hidroxil, respectivamente, en el trans-

1 curso de la reacción o en un tratamiento posterior.

Procedimiento 7:

5 El compuesto objeto del invento ( $I_f$ ) o una de sus sales pueden prepararse tratando el compuesto ( $V_e$ ) o una de sus sales con un ácido.

La sal adecuada del compuesto ( $V_e$ ) puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el compuesto (IV).

10 El ácido adecuado que ha de emplearse en la presente reacción puede incluir un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, etc.).

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, acetona, ácido acético o cualquier otro disolvente que no influya adversamente en la reacción. Entre estos disolventes pueden emplearse los disolventes hidrófilos en mezcla con agua.

20 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento o calentamiento.

Procedimiento 8:

El compuesto objeto del invento ( $I_g$ ) o una de sus sales pueden prepararse oxidando el compuesto ( $V_e$ ) o una de sus sales.

25 El agente oxidante adecuado empleado en la presente reacción puede incluir un reactivo de Jones que es empleado por una combinación de ácido sulfúrico y trióxido de cromo, dióxido de manganeso, un reactivo que es empleado por una combinación de dimetilsulfóxido y N,N-diciclohexilcarbodiimida, etc, y similares.

30

1 La presente reacción se lleva a cabo generalmen-  
te en un disolvente tal como agua, acetona, dimetilformami-  
da y cualquier otro disolvente que no afecte adversamente  
a la reacción. Estos disolventes pueden emplearse en forma  
5 de una mezcla.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo preferiblemente con enfriamiento  
alrededor de la temperatura ambiente. Los procedimientos  
para preparar el compuesto de partida (III) es decir, su  
isómero sin y su isómero anti empleados como referencia se  
10 explican con detalle como sigue.

(A) Procedimiento de (VI)+(VII)  $\longrightarrow$  (VIII) / Esquema (1)

(i) 7

15 El compuesto (VIII) puede prepararse haciendo  
reaccionar el compuesto (VI) con el compuesto (VII).

La presente reacción se lleva a cabo generalmen-  
te en un disolvente tal como agua, etanol, acetona, éter,  
dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influya  
adversamente sobre la presente reacción. La reacción se lle-  
va a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como  
20 la base inorgánica o una base orgánica como se ha menciona-  
do antes. La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo desde con enfriamiento hasta con  
calentamiento en el punto de ebullición del disolvente.

25 (B) Procedimientos de (IX) - (X) / Esquema (1) (ii) 7  
y (XXXII)  $\longrightarrow$  (XXXIII) / Esquema (6) (ii) 7

Los compuestos (X) y (XXXIII) pueden prepararse  
oxidando los compuestos (IX) y (XXXII), respectivamente.

30 La presente reacción de oxidación se realiza por  
un método convencional que se aplica para la transformación

1 del llamado grupo metileno activado en grupo carbonilo. Es  
decir, la presente oxidación se realiza por un método con-  
vencional tal como oxidación empleando un agente de oxida-  
ción convencional tal como dióxido de selenio, permanganato  
5 de potasio o similares. La presente oxidación se lleva a ca-  
bo generalmente en un disolvente que no influya adversamen-  
te sobre la reacción, por ejemplo, agua, dioxano, piridina,  
tetrahidrofurano y similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
10 reacción se lleva a cabo preferiblemente desde con calenta-  
miento suave hasta calentamiento.

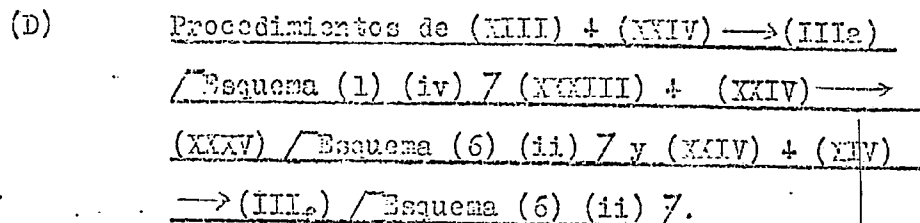
(C) Procedimiento de (XI)  $\longrightarrow$  (XII) / Esquema (1)  
(iii) 7

El compuesto (XII) puede prepararse sometiendo el  
15 compuesto (XI) a una reacción de eliminación del grupo de  
ar-alcoholo inferior.

El presente método de eliminación puede incluir  
todos los métodos convencionales empleados en la reacción  
de eliminación del grupo ar-alcoholo inferior, por ejemplo,  
20 hidrólisis, reducción, etc.

La hidrólisis que emplea ácido es uno de los mé-  
todos más preferidos y el ácido que ha de emplearse puede  
incluir un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídri-  
co, ácido bromhídrico, etc), un ácido orgánico (por ejemplo,  
25 ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc)  
y una de sus mezclas. La presente reacción puede llevarse  
a cabo en un disolvente tal como agua, un disolvente orgá-  
nico o una de sus mezclas o sin disolvente. La temperatura  
de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo pre-  
30 feriblemente desde calentamiento suave hasta calentamiento

1 fuerte.



Los compuestos (III<sub>a</sub>), (XXXV) y (III<sub>f</sub>) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XIII), (XXXIII) y (XXIV) con el compuesto (XIV) o una de sus sales, respectivamente.

10 La sal del compuesto (XIV) adecuada puede incluir una sal de un ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, etc), una sal de un ácido orgánico (por ejemplo, acetato, p-toluensulfonato, etc) y similares.

15 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc), una mezcla de ellos o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la presente reacción.

20 La reacción presente, en el caso en que el compuesto (XIV) se emplee en su forma de sal, se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc), metal alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc), el hidróxido o carbonato o bicarbonato o similares, y una base orgánica tal como un alcó-  
 25 xido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, etc), trialcoholamina (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc), N,N-dialcoholamina (por  
 30 ejemplo, N,N-dimetilanilina, etc), N,N-dialcoholbencilami

1 na (por ejemplo, N,N-dimetilbencilamina, etc), piridina o  
similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento  
5 hasta calentamiento.

En la presente reacción, la mezcla de los isóme-  
ros sin y anti del compuesto (III<sub>a</sub>), (XXXV) o (III<sub>f</sub>) pue-  
de obtenerse de acuerdo con las condiciones de reacción  
etc, y en tal caso ambos isómeros pueden desdoblarse por  
10 formas convencionales a partir de la mezcla. Por ejemplo,  
la mezcla se esterifica primero y los ésteres resultantes  
se desdoblan, por ejemplo, por cromatografía en cada isóme-  
ro. Cada isómero desdoblado de los ésteres se hidroliza por  
un método convencional dando el correspondiente ácido sin-  
15 carboxílico o anti-carboxílico.

Con el fin de obtener el isómero sin del compues-  
to (III<sub>a</sub>), (XXXV) o (III<sub>f</sub>) selectivamente y con elevado  
rendimiento la presente reacción se lleva a cabo preferible-  
mente en condiciones casi neutras.

20 (E) Procedimientos de (XV)  $\longrightarrow$  (XVI) / Esquema (2)  
(i) 7 y (XXIV)  $\longrightarrow$  (XXXVI) / Esquema (6) (ii) 7.

Los compuestos (XVI) y (XXXVI) pueden prepararse  
haciendo reaccionar los compuestos (XV) y (XXIV) con hidroxila-  
xilamina o una de sus sales, respectivamente.

25 La sal adecuada de la hidroxilamina puede referirse  
se a las puestas como ejemplo para el compuesto (XIV).

Las condiciones de reacción de la presente reac-  
ción pueden referirse también a una de las puestas como  
ejemplo para los procedimientos de (XIII) + (XIV)  $\longrightarrow$  (III<sub>a</sub>),  
30 (XXXIII) + (XIV)  $\longrightarrow$  (XXXV) y (XXXIV) + (XIV)  $\longrightarrow$  (III<sub>f</sub>)

1 como se ha mencionado anteriormente en (D).

(F) Procedimientos de (XVII)  $\longrightarrow$  (XVIII) / Esquema

(2) (ii) 7, (XXXIV)  $\longrightarrow$  (XXV) / Esquema (4)

(ii) 7, (XXVI)  $\longrightarrow$  (XXVII) / Esquema (5) 7 y

5 (XXXVII)  $\longrightarrow$  (XXXVIII) / Esquema (6) (iii) 7.

Los compuestos (XVIII), (XXV), (XXVII) y (XXXVIII) pueden prepararse alcoholando los compuestos (XVII), (XXIV), (XXVI) y (XXXVII), respectivamente.

10 El agente de alcoholación que ha de emplearse en la presente reacción de alcoholación puede incluir sulfato de di-alcoholo inferior (por ejemplo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, etc), diazo-alcano inferior (por ejemplo, diazometano, diazoetano, etc), haluro de alcoholo inferior (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc), sulfonato de alcoholo inferior (por ejemplo, p-toluen sulfonato de metilo, etc) y similares.

15 La relación que emplea sulfato de di-alcoholo inferior, haluro de alcoholo inferior o sulfonato de alcoholo inferior se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, acetona, etanol, éter, dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la reacción.

20 La presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base tal como una base inorgánica o una base orgánica como se ha mencionado antes.

25 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento hasta calentamiento alrededor del punto de ebullición del disolvente.

30 La reacción que emplea diazoalcano se lleva a ca-

1 bo generalmente en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano o similares.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento o a temperatura ambiente.

(G) Procedimientos de (XVIII)  $\longrightarrow$  (III<sub>b</sub>) / Esquema (2)  
(ii) 7 y (XXXVIII)  $\longrightarrow$  (III<sub>g</sub>) / Esquema (6) (iii) 7.

10 Los compuestos (III<sub>b</sub>) y (III<sub>g</sub>) pueden prepararse sometiendo los compuestos (XVIII) y (XXXVIII) a hidrólisis, respectivamente.

La hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base o un ácido. La base adecuada puede incluir una base inorgánica y una base orgánica tal como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc), un metal alcalino-térreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc), hidróxido o carbonato o bicarbonato, trialcohilamina (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, etc), picolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]-undeceno-5, o similares.

20 El ácido adecuado puede incluir un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, etc) y un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc).

25 La reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, etc), una mezcla de ellos o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la reacción. Una base o ácido líquidos puede emplearse también como disolvente.

30 La temperatura de reacción no es crítica y la

1 reacción se lleva a cabo generalmente desde enfriamiento a calentamiento suave.

(H) Procedimiento de (XIX)  $\longrightarrow$  (III<sub>C</sub>) / Esquema (3)

5 El compuesto (III<sub>C</sub>) puede prepararse sometiendo el compuesto (XIX) a acilación.

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente y las condiciones de reacción de la reacción presente puede referirse a una de las puestas como ejemplo para el procedimiento 3.

10 (I) Procedimiento de (XX)  $\longrightarrow$  (XXI) / Esquema (4)

(i) 7

El compuesto (XXI) puede prepararse sometiendo el compuesto (XX) a nitrosación.

15 El agente de nitrosación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un agente convencional que proporcione un compuesto C-nitroso haciéndolo reaccionar con el grupo metileno activado, tal como ácido nítrico, nitruro de metal alcalino (por ejemplo nitrito de sodio, etc), nitrito de alcohol inferior (por ejemplo nitrito de isopentilo, nitrito de t-butilo, etc) o similares.

20 En el caso en que se empleen las sales del ácido nítrico como agente de nitrosación, la presente reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un ácido tal como un ácido inorgánico o un ácido orgánico (por ejemplo, 25 ácido clorhídrico, ácido acético, etc). En el caso de que se emplee el éster del ácido nítrico, la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base fuerte tal como un alcóxido de metal alcalino o similares.

30 La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, ácido acético, benceno, al-

1 alcohol (por ejemplo, etanol, metanol, etc) u otro cualquier disolvente que no influya adversamente sobre la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento o a temperatura ambiente.

(J) Procedimiento de (XXI) + (XXII)  $\longrightarrow$  (XXIII)

$\nearrow$  Esquema (4) (1)  $\nearrow$  y (XXVIII) + (XXII)  $\longrightarrow$

(XXIX)  $\nwarrow$  Esquema (5)  $\nwarrow$ .

Los compuestos (XXIII) y (XXIX) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XXI) y (XXVIII) con el compuesto (XXII), respectivamente.

La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc), benceno, dimetilacetamida, dimetilformamida, tetrahidrofurano, una de sus mezclas o cualquier otro disolvente que no influya adversamente sobre la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo desde la temperatura ambiente hasta calentamiento fuerte alrededor del punto de ebullición del disolvente.

Con el fin de obtener el isómero sin del compuesto (XXIII) o (XXIX) selectivamente y con alto rendimiento, es necesario emplear el isómero sin del compuesto de partida (XXI) o (XXVIII) y la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condición casi neutra en presencia de una base como se ha mencionado antes. El ejemplo preferido de base puede ser una base débil tal como acetato de metal alcalino, (por ejemplo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc), bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bi-

1 carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, etc), carbonato  
de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbo-  
nato de potasio, etc) o similares.

5 (K) Procedimientos de (XXIII)  $\longrightarrow$  (XXIII<sub>a</sub>) / Esquema  
(4) (i) 7, (XXV)  $\longrightarrow$  (III<sub>d</sub>) / Esquema (4) (ii) 7,  
(XXIX)  $\longrightarrow$  (III<sub>e</sub>) / Esquema (5) 7, (XXXIII)  
 $\longrightarrow$  (XXXIV) / Esquema (6) (ii) 7 y (XXXV)  $\longrightarrow$   
(III<sub>f</sub>) / Esquema (6) (ii) 7.

10 Los compuestos (XXIII<sub>a</sub>), (III<sub>d</sub>), (III<sub>e</sub>), (XXXIV)  
y (III<sub>f</sub>) pueden prepararse sometiendo los compuestos  
(XXIII), (XXV), (XXIX), (XXXIII) y (XXXV) a una reacción  
de eliminación del grupo protector del grupo carboxi, res-  
pectivamente.

15 En la presente reacción de eliminación, pueden  
aplicarse métodos convencionales empleados en la reacción  
de eliminación del carboxi protegido, por ejemplo hidrólisis,  
etc. Cuando el grupo protector es un éster, puede eli-  
minarse por hidrólisis.

20 La presente hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo  
con formas similares a las de los procedimientos (XVIII)  
 $\longrightarrow$  (III<sub>b</sub>) y (XXXVIII) - (III<sub>g</sub>) como se ha mencionado an-  
tes en (G).

(L) Procedimiento de (XXVII)  $\longrightarrow$  (XXVIII) / Esquema  
(5) 7.

25 El compuesto (XXVIII) puede prepararse por halo-  
genación del compuesto (XXVII).

30 El agente de halogenación que ha de emplearse en  
la reacción presente puede incluir un agente de halogena-  
ción convencional empleado en halogenación del llamado gru-  
po metileno activado tal como halógeno (por ejemplo, bromo,

1 cloro, etc), haluro de sulfurilo (por ejemplo, cloruro de  
 5 sulfurilo, etc), hipohalito (por ejemplo, ácido hipocloro-  
 so, ácido hipobromoso, hipoclorito de sodio, etc), N-imida-  
 -halogenada (por ejemplo N-bromosuccinimida, N-bromooftali-  
 mida, N-clorosuccinimida, etc) y similares.

La presente reacción se lleva a cabo generalmente  
 en un disolvente tal como un ácido orgánico (por ejemplo,  
 ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, etc), te-  
 tracloruro de carbono o cualquier otro disolvente que no  
 10 influya adversamente sobre la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la  
 reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento, a  
 temperatura ambiente, con calentamiento suave o calenta-  
 miento fuerte.

15 (M) Procedimientos de (XXX)  $\rightarrow$  (XXXI) / Esquema (6)  
(i) 7 y (XXXIX)  $\rightarrow$  (III<sub>n</sub>) / Esquema (7) 7.

El compuesto (XXXI) puede prepararse haciendo  
 reaccionar el compuesto (30) o su derivado reactivo en el  
 grupo amino o una de sus sales con un agente protector de  
 20 amino y el compuesto (III<sub>n</sub>) puede prepararse haciendo reac-  
 cionar el compuesto (XXXIX) o su derivado reactivo en el  
 grupo amino o una de sus sales con un agente protector de  
 amino.

El derivado reactivo adecuado en el grupo amino  
 25 del compuesto (XXX) o (XXXI) y la sal adecuada del compues-  
 to (XXX) o (XXXIX) puede incluir los mismos que se han ilus-  
 trado en las explicaciones del derivado reactivo en el gru-  
 po amino del compuesto (II) y la sal del compuesto (II),  
 respectivamente.

30 El agente protector de amino adecuado puede in-

1      cluir agente de acilación que puede incluir un ácido carbo-  
 xílico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido  
 sulfónico, éster del ácido halofórmico, éster del ácido  
 isociánico correspondientes y ácido carbámico y su tioáci-  
 5      do correspondiente, y el derivado reactivo de los ácidos  
 anteriores.

10      El derivado reactivo adecuado de los ácidos an-  
 teriores puede incluir los mismos que se ilustran en la  
 explicación del procedimiento 3. El ejemplo del grupo pro-  
 tector (por ejemplo grupo acilo) que ha de introducirse  
 en el grupo amino en el compuesto (XXI) o (XXXIX) por el  
 agente protector de amino anterior (por ejemplo, agente  
 de acilación) puede ser el mismo grupo protector (por ejem-  
 plo, el grupo acilo) que se ha ilustrado en la explicación  
 15      del resto del grupo protector (por ejemplo, resto acilo)  
 en el término "acilamino".

20      La reacción de protección del grupo amino presen-  
 te se lleva a cabo de forma similar a como se ha ilustrado  
 en la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III)  
 (Procedimiento 1).

(N)      Procedimiento de (XXIII<sub>b</sub>) → (XXXIII) / Esquema  
 (6) (ii) 7.

25      El compuesto (XXXIII) puede prepararse sometiendo  
 el compuesto (XXIII<sub>b</sub>) a hidrólisis.

30      La hidrólisis presente se lleva a cabo en presen-  
 cia de bisulfito de metal alcalino (por ejemplo bisulfito  
 de sodio, etc), tricloruro de titanio, ácido inorgánico u  
 orgánico tal como ácido hidrácido (por ejemplo, ácido clor-  
 hídrico, ácido bromhídrico, etc), ácido fórmico, ácido ní-  
 troso y similares. El ácido hidrácido se emplea preferible-

1 mente en combinación con aldehído (por ejemplo, formaldehído, etc).

La presente reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como agua, alcohol acuoso (por ejemplo, metanol acuoso, etanol acuoso, etc), agua-ácido acético o cualquier otro disolvente que no influya adversamente a la reacción.

La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se lleva a cabo generalmente a la temperatura ambiente, con calentamiento suave o con calentamiento fuerte.

En la presente reacción, el grupo carboxi protegido puede transformarse ocasionalmente en el grupo carboxi libre. Este caso está también incluido en el alcance del presente invento.

En las reacciones antes mencionadas y/o el tratamiento posterior de la reacción del presente invento, los isómeros tautómeros antes mencionados pueden transformarse ocasionalmente en otros isómeros tautómeros en cuyo caso se incluyen también dentro del alcance del presente invento.

En caso que el compuesto objeto del invento (I) se obtenga en forma del ácido libre en la posición 4 y/o en caso que el compuesto objeto del invento (I) tenga un grupo amino libre, puede transformarse en su sal farmacéuticamente aceptable como se ha mencionado antes por un método convencional.

El compuesto objeto del invento (I) y su sal farmacéuticamente aceptable del presente invento son compuestos nuevos que presentan una actividad antibacteriana elevada, inhibiendo el desarrollo de una amplia variedad de microorganismos patógenos incluyendo las bacterias gram-positivas

1 y gram-negativas y son útiles como agentes antibacterianos.  
Particularmente, ha de observarse que el compuesto objeto  
del invento (I), es decir el isómero sin tiene actividades  
antibacterianas mucho mayores que el correspondiente isóme-  
5 ro anti del compuesto (I), y por consiguiente el compuesto  
objeto del invento (I), es decir el isómero sin se caracte-  
riza por ser mucho más superior que el correspondiente isó-  
mero anti en valor terapéutico.

Ahora, con el fin de mostrar la utilidad del com-  
10 puesto objeto del invento (I), con vistas algunos compues-  
tos representativos de este invento, se muestran los datos  
de ensayos en la actividad antibacteriana in vitro, los da-  
tos de ensayos in vivo, es decir, el efecto protector, fren-  
te a las infecciones experimentales y la toxicidad aguda  
15 a continuación. Adicionalmente, también se muestran los da-  
tos de ensayos comparativos en actividades antibacterianas  
in vitro con relación al isómero anti correspondiente al  
compuesto objeto del invento (I), por motivos de referen-  
cia, a continuación.

20 Compuestos de ensayo

- (1) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-  
-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).  
(2) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-  
25 co (isómero sin).  
(3) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-  
-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero anti).  
(4) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-  
30 -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

- 1 (isómero sin).
- (5) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 5 (6) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- (7) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).
- 10 (8) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).
- (9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero anti).
- 15 (10) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- (11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).
- 20 (12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-cefalosporánico (isómero sin).
- (13) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carboxiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 25 (14) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- (15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).
- 30

1 (16) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 (17) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il) acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

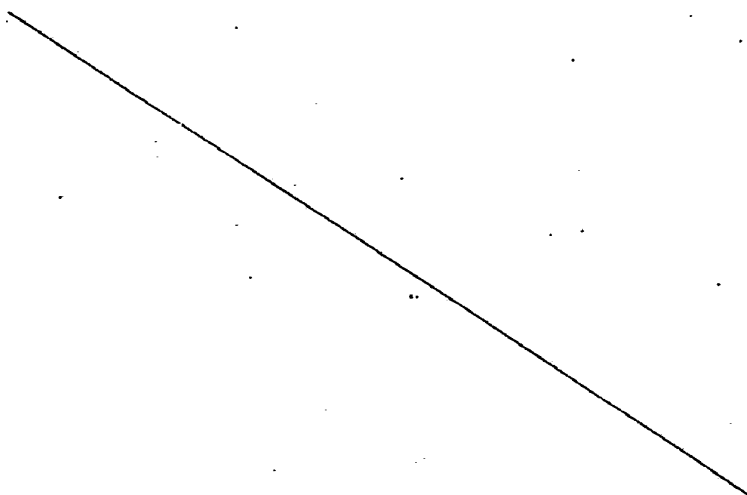
(18) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-carbanoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 1. Actividad antibacteriana in vitro:

Método de ensayo

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

15 Un ciclo completo de un cultivo de una noche completa de cada cepa de ensayo en un caldo de Tripticasa-soja ( $10^8$  células viables por ml) se pasó sobre agar en infusión de corazón (HI-agar) que contenía concentraciones graduadas de los antibióticos, y la concentración inhibidora mínima (CIM) se expresó en términos de  $\mu$ /ml después  
20 de incubación a 37°C durante 20 horas.



Resultados de ensayo

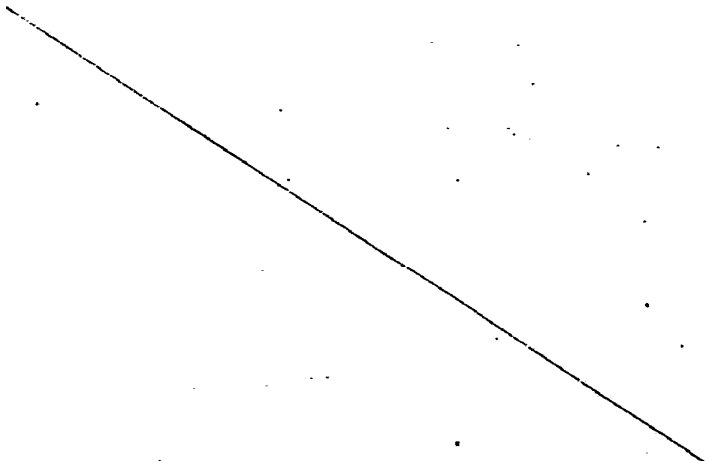
Bacterias on ensayo	C I M ( $\mu$ g/ml)																	
	Compuestos de ensayo																	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)
Escherichia coli MHJ JC-2	1,56	1,56	50	3,13	12,5	0,20	12,5	0,10	3,13	0,78	12,5	1,56	1,56	0,10	0,78	0,39	0,20	3,13
Salmonella typhimurium	0,39	0,39	6,25	0,78	0,78	0,10	6,25	0,10	1,56	1,56	3,13	1,56	0,05	0,20	0,05	0,10	0,20	0,05
Proteus morganii	0,78	0,78	25	0,78	1,56	0,10	3,13	0,05	0,78	0,39	3,13	0,78	0,025	0,10	0,10	0,39	0,39	0,025

1 Como se ve claramente de los resultados de ensa-  
yo anteriores, los compuestos objeto del presente invento  
(I), es decir los isómeros sin tienen mucha mayor activi-  
dad antibacteriana cuando se comparan con sus isómeros anti  
5 correspondientes.

2. Efecto protector frente a las infecciones experi-  
mentales en ratones:

Método de ensayo

10 Ratones de la raza ICR machos de cuatro semanas,  
que pesaban cada uno 20-23 g se emplearon en grupos de ocho  
ratones. Las bacterias de ensayo se cultivaron toda la no-  
che a 37°C en HI-agar y luego se pusieron en suspensión  
en solución al 2,5-5% de mucina para obtener la suspensión  
15 correspondiente para cada célula enfrentada. Los ratones  
se inocularon intraperitonealmente con 0,5 ml de la suspen-  
sión. Una solución que contenía cada uno de los compuestos  
de ensayo se proporcionó subcutáneamente a los ratones en  
diversas dosis una hora después del enfrentamiento. Los va-  
lores de la DE<sub>50</sub> se calcularon a partir del número de rato-  
20 nes supervivientes para cada dosificación después de una  
semana de observación.



Resultados de ensayo

Efecto protector frente a infecciones experimentales en ratones

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( $\mu$ g/ml)	DE <sub>50</sub> (S. C.) (mg / ratón)										
			Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo							
			(8)	(14)	(5)	(4)	CET <sup>x</sup>	(3)	(14)	(5)	(4)	CET	
Escherichia coli 29	6x10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	0,2	≤0,03	0,78	0,78	12,5					
			10 <sup>6</sup>	≤0,03	≤0,03	0,39	0,78	3,13	<0,005	<0,005	0,081	0,111	1,402

\* CET: ácido 7-(2-tienil)acetamidocefalosporánico

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( $\mu$ g/ml)	DE <sub>50</sub> (S. C.) (mg/ratón)							
			Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo				
			(13)	(12)	Cefurox <sup>m</sup> xima	(13)	(12)	(12)	Cefuroxima	
Serratia marcescens 4	1,0x10 <sup>6</sup>		10 <sup>8</sup>	25	200	400				
			10 <sup>6</sup>	≤0,025	6,25	50	<0,156	0,018	4,329	

\* Cefuroxima: ácido 7-[2-metoximidino-2-(2-furil)acetamido\_7-3-carbanciloxime vil-3-cefem-4-carboxílico.

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( µg/ml)		DE <sub>50</sub> (S.C.) (mg/ratón)		
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo	
			(6)	Cefuroxima	(6)	Cefuroxima
Escherichia coli 100	3,5 x 10 <sup>4</sup>	10 <sup>8</sup>	1,56	12,5	0,023	1.158
		10 <sup>6</sup>	0,2	12,5		

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada ( µg/ml)		DE <sub>50</sub> (S.C.) (mg/ratón)				
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo			
			(2)	(1)	CEZ Na <sup>+</sup>	(2)	(1)	CEZ Na
Escherichia coli 29	5,5 x 10 <sup>5</sup>	10 <sup>8</sup>	0,78	0,39	3,13	0,386	0,079	0,182
		10 <sup>6</sup>	≤0,1	0,2	0,78			

# CEZ Na: 7-2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido-7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-yl)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxilato de sodio.

07537

1 3. Toxicidad aguda en ratones:

Se emplearon en grupos de 10 ratones las mismas razas de ratones que las de los ensayos de protección antes citados contra las infecciones experimentales. El compuesto del ensayo (8) (2 g) se administró intravenosamente a dichos ratones. Todos los ratones sobrevivieron sin mostrar ningún desorden después de una semana de observación.

Para administración terapéutica, el compuesto objeto del presente invento (I) se emplea en forma de preparación farmacéutica convencional que contiene dicho compuesto, como un ingrediente activo, mezclado con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como un sólido orgánico o inorgánico o un excipiente líquido que es adecuado para administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, tales como cápsula, tableta, gragea, unguento o supositorio, o en forma líquida tal como solución, suspensión o emulsión. Si es necesario, puede incluirse en las preparaciones anteriores sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, tampones y otros aditivos comúnmente empleados.

Aunque la dosificación de los compuestos puede variar y depende también de la edad, condiciones del paciente, clase de enfermedad, clase del compuesto (I) que ha de aplicarse, etc, se ha demostrado que una dosis única media de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, y 500 mg del compuesto objeto del presente invento (I) era eficaz en el tratamiento de enfermedades infectadas por bacterias patógenas.

En general, puede administrarse a un paciente cantidades entre 1 kg y aproximadamente 1000 mg o incluso más.

1 Los ejemplos siguientes se dan con el fin de  
ilustrar el presente invento:

Ejemplo 1

5 Una mezcla de dimetilformamida (2,81 g) y oxiclo-  
ruro de fósforo (5,36 g) se calentó a 40°C durante 1 hora.  
Después de enfriamiento, se añadió cloruro de metileno  
(60 ml) y se separó por destilación. Al residuo se añadió  
acetato de etilo anhidro (50 ml). A continuación, se añadió  
10 ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin)  
(6,83 g) a 5°C con agitación y enfriando con hielo, la me-  
zcla resultante se agitó luego durante 50 minutos a la misma  
temperatura. Por otro lado, se disolvieron ácido 7-amino-3-  
-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico  
15 (11,5 g) y bis-(trimetilsilil)acetamida (28,4 g) en acetato  
de etilo anhidro (150 ml) y se agitó con enfriamiento, en  
cuyo momento se añadió a la solución antes obtenida a -40°C.  
Después de agitar durante dos horas de -30 a -20°C, se aña-  
dió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100  
ml) a -20°C a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó  
20 durante 5 minutos. Los precipitados se separaron por filtra-  
ción y se separó la capa de acetato de etilo del filtrado.  
La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo  
(50 ml). La capa de acetato de etilo se separó del filtrado  
y los extractos se reunieron. La solución de acetato de eti-  
25 lo reunida se lavó con una solución acuosa de cloruro de  
sodio saturado (50 ml). A la capa de acetato de etilo se  
añadió carbón vegetal activado y la mezcla se agitó durante  
5 minutos y se filtró. Se añadió agua (100 ml) al filtrado  
y la mezcla resultante se ajustó a pH 7 con una solución  
30 acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó

1 y se lavó con cloruro de metileno. Después que se separó  
 la capa acuosa, se separó el cloruro de metileno de la ca-  
 pa acuosa burbujeando nitrógeno gaseoso bajo enfriamiento  
 con hielo. Después de filtración, la capa acuosa se ajustó  
 5 a pH 2 con ácido clorhídrico al 10% con agitación y enfria-  
 miento con hielo. Se recogieron por filtración los crista-  
 les que precipitaron, se lavó con agua y se secó dando áci-  
 do 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-  
 -metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico  
 10 (isómero sin) (11, 3 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1725, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

15 6,7-7,40 (4H, m)

5,86 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ )

5,18 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,34 (2H,  $AB_q$ ,  $J=13\text{Hz}$ )

3,92 (6H, s)

20 3,72 (2H,  $AB_q$ ,  $J=17\text{Hz}$ )

### Ejemplo 2

Una mezcla de dimetilformamida (1,41 g) y oxiclo-  
 ruro de fósforo (2,95 g) se calentó durante una hora a 40°C.  
 Después de enfriamiento, se le añadió cloruro de metileno  
 25 (30 ml) y se separó por destilación. Al residuo se añadió  
 acetato de etilo anhidro (20 ml). Se añadió ácido 2-metoxi-  
 imino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (3,4 g) con  
 agitación y enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó du-  
 rante 30 minutos con enfriamiento con hielo. Por otro lado,  
 30 se disolvió ácido 7-amino-3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-

1 -carboxílico (4,8 g) en una solución de trimetilsililace-  
tamida (27,5 g) en acetato de etilo anhidro (70 ml). A la  
solución se añadió de una vez la solución obtenida antes  
a -30°C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas de -30 a  
5 -10°C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro  
de sodio a la mezcla de reacción a -20°C. Se separó la ca-  
pa de acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con ace-  
tato de etilo. Se reunieron las dos capas de acetato de  
etilo, se lavaron con una solución acuosa de cloruro de so-  
10 dio y se trataron con carbón vegetal activado. Después de  
filtración, se añadió agua (100 ml) al filtrado, y la mez-  
cla se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de bicarbona-  
to de sodio. La capa acuosa se separó y se le añadió ace-  
tato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 5 con ácido clor-  
15 hídrico al 10% y se separó la capa acuosa. Se añadió ace-  
tato de etilo y la mezcla se ajustó a pH 2 con ácido clor-  
hídrico al 10%. La capa de acetato de etilo se separó y la  
capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo. Se reu-  
nieron las dos capas de acetato de etilo, se lavaron con  
20 una solución acuosa de cloruro de sodio y se secaron sobre  
sulfato de magnesio. Se separó por destilación el disolven-  
te y el residuo se pulverizó con éter diisopropílico. El  
polvo se recogió por filtración y se secó dando ácido  
7-[2-metoximinino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamoi-  
25 -oximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (3,26 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3500-3200, 1765, 1720, 1655  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)

6,70-7,20 (4H, m)

- 1 6,78 (2H, s)  
 5,92 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 4,73 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)
- 5 3,91 (3H, s)  
 3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

Se puso en suspensión el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (1,98 g) en agua (15 ml) y se disolvió añadiendo bicarbonato de sodio (0,35 g) con agitación a la temperatura ambiente. La solución se liofilizó y se secó dando 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxilato de sodio (isómero sin) (1,9 g).

- 15 Espectro I.R. (Nujol)  
 3300, 1765, 1715, 1665 cm<sup>-1</sup>  
 Espectro R.M.N. (D<sub>2</sub>O, δ )  
 ppm 6,83-7,60 (4H, m)  
 5,85 (1H, d, J=5Hz)  
 5,17 (1H, d, J=5Hz)  
 4,77 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 4,03 (3H, s)  
 3,48 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

### Ejemplo 3

- 25 Una mezcla de dimetilformamida anhidra (0,18 g) y oxicloloruro de fósforo (0,33 g) se agitó durante 30 minutos a 40°C. Se añadió cloruro de metileno anhidro (15 ml) y se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo anhidro (15 ml) y se le añadió
- 30 ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético)

1 (isómero sin) (0,53 g) con agitación a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se  
agitó durante una hora por debajo de  $-10^{\circ}\text{C}$ . Por otro lado,  
se agitó una mezcla de ácido 7-amino-3-tricloroacetilcar-  
bamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (1 g), trimetilsilil-  
5 acetamida (5 g) y acetato de etilo anhidro (25 ml) durante  
una hora a la temperatura ambiente. A esta solución se aña-  
dió gota a gota la solución antes obtenida con agitación  
por debajo de  $-10^{\circ}$  y la mezcla resultante se agitó durante  
dos horas a la misma temperatura. Se añadieron agua (50 ml)  
10 y acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$   
y se sacudió la mezcla. La capa orgánica que contenía ácido  
7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoximinio-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido- $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ 3-  
-tricloroacetilcarbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin) se ajustó a pH 7,0 añadiendo agua (50 ml) y bicar-  
15 bonato de sodio y la mezcla se agitó durante 2 horas a la  
temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a  
la capa acuosa y la mezcla se ajustó a pH 5,0 con ácido  
clorhídrico al 10%. Se separó la capa acuosa, se ajustó a  
pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con aceta-  
20 to de etilo (50 ml). El extracto se lavó con agua de hielo  
y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se sepa-  
ró por destilación a presión reducida. El residuo se lavó  
exhaustivamente con éter, se recogió por filtración y se  
secó dando ácido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoximinio-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)  
25 acetamido- $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ 3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin) (0,3 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 1770, 1730, 1715, 1660, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30 ppm 9,72 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

- 1 7,48 (1H, d, J=2Hz)  
 7,40 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
 6,98 (1H, d, J=8Hz)  
 6,60 (2H, s)
- 5 5,70 (1H, q, J=5Hz)  
 5,20 (1H, d, J=5Hz)  
 4,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,90 (3H, s)  
 3,50 (2H, AP<sub>q</sub>, J=18Hz)

10 Ejemplo 4

Se hicieron reaccionar el ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético (isómero sin) 1,1 g) y el ácido 7-amino-3-tricloroacetilcarbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (2,35 g) y se trató posteriormente de acuerdo con un modo similar a la del Ejemplo 3 dando el ácido 7- $\gamma$ -2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido- $\gamma$ -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (0,5 g). Este compuesto se identifica con el compuesto obtenido en el Ejemplo 2 por espectro I.R. y R.M.N.

20 Ejemplo 5

(a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (1 g) y el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (1 g) de acuerdo con las formas similares a las de los Ejemplos 1 y 2 dando polvo del ácido 7- $\gamma$ -t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido- $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (1,5 g).

(b) El polvo obtenido en el Ejemplo 5(a) (1,5 g) se añadió a una mezcla de anisol (1,5 ml) y ácido trifluo-

30

1 roacético (6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante  
 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
 se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbo-  
 5 nato de sodio (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y bicarbo-  
 nato de sodio enfriando con hielo. La capa acuosa se sepa-  
 ró, se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico al 10% y se  
 lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se ajus-  
 10 tó además a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se ex-  
 trajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó  
 con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolven-  
 te se separó por destilación a la presión reducida y el  
 residuo se disolvió en un tampón de acetato de pH 5,0 y se  
 sometió a cromatografía de columna en alúmina neutra Woelm  
 (marca registrada: fabricada por ICN Company) empleando un  
 15 tampón de acetato de pH 5,0 como disolvente de desarrollo.  
 El eluato se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%  
 enfriando con hielo. Los materiales que precipitaron se re-  
 cogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron  
 dando el ácido 7-[2-carboximetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidro  
 20 xifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
 -3-cefen-4-carboxílico (isómero sin ) (0,5 g), p. de f. 145  
 a 148°C (descomposición).

## Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720

25 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

7,50 (1H, d, J=2Hz)

7,45 (1H, dd, J=2,8Hz)

30 7,10 (1H, d, J=8Hz)

- 1 5,90 (1H, q, J=5Hz)  
 5,22 (1H, d, J=5Hz)  
 4,70 (2H, s)  
 4,35 (2H, AB<sub>2</sub>, J=13Hz)  
 5 3,95 (3H, s)  
 3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

Ejemplo 6

(a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético  
 10 (isómero sin) (2 g) y el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (2 g) de acuerdo  
 con modos similares a los de los Ejemplos 1 y 2 dando polvo del ácido 7-[2-(1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (3,6 g).  
 15

(b) El polvo obtenido en el Ejemplo 6(a) (3,6 g), anisol (4 ml) y ácido trifluoroacético (16 ml) se hicieron reaccionar de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 5(b) dando un polvo amarillo de ácido 7-[2-(1-carboxietoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (2,0 g), p. de f. 147 a 151°C (descomposición).  
 20

## Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1730, 1660, 1630,  
 25 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 9,62 (1H, d, J=8Hz)  
 7,46 (1H, d, J=2Hz)  
 7,34 (1H, dd, J=2,8Hz)  
 30 7,04 (1H, d, J=8Hz)

1	5,90 (1H, q, J=5Hz)
	5,22 (1H, d, J=5Hz)
	4,73 (1H, q, J=6Hz)
	4,33 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
5	4,00 (3H, s)
	3,73 (2H, AB <sub>q</sub> , J=18Hz)
	1,37 (3H, d, J=6Hz)

Ejemplo 7

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con las formas similares a las de los Ejemplos 1 y 2.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1775, 1710, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

15	ppm	9,67 (1H, d, J=8Hz)
		8,40 (1H, s)
		6,70 - 7,43 (4H, m)
20		5,82 (1H, dd, J=5,8Hz)
		5,13 (1H, d, J=5Hz)
		4,18 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
		3,90 (3H, s)
		3,67 (2H, ancho s)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

30

1 ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)  
 9,55 (1H, s)  
 6,70-7,40 (4H, m)  
 5,89 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,22 (1H, d, J=5Hz)  
 4,46 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,76 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)

5  
 10 (3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxiifenil)aceta-  
 mido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

15 ppm 9,72 (1H, d, J=8 Hz)  
 6,62-7,40(4H, m)  
 5,94 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,18 (1H, d, 5Hz)  
 4,18 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,89 (3H, s)  
 3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
 2,65 (3H, s)

20 (4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxiifenil)aceta-  
 mido]-cefalosporánico (isómero sin).

25 Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1785, 1740, 1720 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

30 ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)  
 6,86-7,36 (4H, m)  
 5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)

- 1  
5
- 5,18 (1H, d, J=5Hz)
  - 4,84 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)
  - 3,98 (3H, s)
  - 3,54 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)
  - 2,00 (3H, s)

(5) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

10 3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

- ppm 9,78 (1H, d, J=8Hz)
- 6,95 -7,54 (4H, m)
- 5,94 (1H, dd, J=5,8Hz)
- 15 5,18 (1H, d, J=5Hz)
- 4,12 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)
- 3,92 (6H, s)
- 3,76 (3H, s)
- 3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

20 (6) Acido 7- $\square$ 2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

25 Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

- ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)
- 7,44 (2H, d, J=8Hz)
- 6,84 (2H, d, J=8Hz)
- 5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)
- 30 5,18 (1H, d, J=5Hz)

1  
 4,34 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,93 (3H, s)  
 3,87 (3H, s)  
 3,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

5 (7) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)]  
 acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 148°C (descom-  
 posición).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1720,  
 1655, 1625, 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 10,80 (1H, s ancho)  
 9,68 (1H, d, J=2Hz)  
 15 7,46 (1H, d, J=2Hz)  
 7,32 (1H, q, J=2,8Hz)  
 7,00 (1H, d, J=8Hz)  
 5,80 (1H, q, J=5Hz)  
 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 20 4,28 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,87 (3H, s)  
 3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

25 (8) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)]  
 acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 143 a 145°C (descom-  
 posición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300, 2500-2600, 1785, 1730, 1670, 1630, 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

1	ppm	9,76 (1H, d, J=8Hz)
		7,56 (1H, d, J=2Hz)
		7,48 (1H, dd, J=2,8Hz)
		7,22 (1H, d, J=8Hz)
5		5,84 (1H, q, J=5Hz)
		5,18 (1H, d, J=5Hz)
		4,27 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
		3,90 (6H, s)
		3,88 (3H, s)
10		3,70 (2H, AB <sub>q</sub> , J=18Hz)

(9) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (descomposición).

15 Espectro I.R. (Nujol)

3400-3450, 3200, 2500-2600, 1780,

1720, 1660, 1620, 1600, 1535, 1350 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,72 (1H, d, J=8Hz)
20		7,97 (1H, d, J=2Hz)
		7,72 (1H, dd, J=2,8Hz)
		7,21 (1H, d, J=8Hz)
		5,82 (1H, q, J=5Hz)
		5,16 (1H, d, J=5Hz)
25		4,3 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
		3,92 (3H, s)
		3,87 (3H, s)
		3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J=18Hz)

30 (10) Acido 7- $\sphericalangle$ 2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-

1 -cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 163 a 165°C  
(descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2500-2600, 1780, 1720,  
5 1670, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)  
7,40 (1H, d, J=2Hz)  
7,30 (1H, dd, J=2, 8Hz)  
10 6,95 (1H, d, J=8Hz)  
5,80 (2H, m)  
5,30 (2H, d, J=8Hz)  
5,10 (1H, d, J=5Hz)  
4,60 (2H, d, J=5Hz)  
15 4,27 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,85 (3H, s)  
3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(11) Acido 7- $\left[ \begin{array}{l} \text{2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)ace-} \\ \text{tamido} \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-  
20 -carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (Descompo-  
sición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250-3350, 2550-2600, 1780, 1730, 1670,  
1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)  
7,2-6,8 (4H, m)  
6,1-5,8 (2H, m)  
5,35 (2H, d, J=8Hz)  
30 5,17 (1H, d, J=5Hz)

1 4,7 (2H, d, J=5Hz)  
4,17 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,93 (3H, s)  
3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

5 (12) 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxi-fenil)acetamido  $\int$ ce  
falosporanato de sodio (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1730, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (D<sub>2</sub>O,  $\delta$ )

10 ppm 6,83-7,13 (4H, m)  
5,83 (1H, d, J=5Hz)  
5,17 (1H, d, J=5Hz)  
4,82 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
4,03 (3H, s)  
15 3,50 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
2,1 (3H, s)

(13) Acido 7- $\int$ 2-(3-hidroxi-4-bromobenciloxiimino)-2-  
-(4-hidroxi-fenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)  
tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

20 Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1780, 1720, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,60 (1H, d, J=8Hz)  
6,72-7,52 (7H, m)  
25 5,80 (1H, dd, J=4,8Hz)  
5,15 (1H, d, J=4Hz)  
5,00 (2H, s)  
4,28 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
3,90 (3H, s)  
30 3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

1 (14) Acido 7- $\gamma$ -2-(2-tienilmetoximinio)-2-(4-hidroxi-  
fenil)acetamido  $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-  
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

5 3200-3300, 1780, 1720, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,77 (1H, d, J=8Hz)

6,7-7,7 (7H, m)

5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)

10 5,29 (2H, s)

5,15 (1H, d, J=5Hz)

4,3 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,92 (3H, s)

3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

15 (15) Acido 7- $\gamma$ -2-etoximinio-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)  
acetamido  $\gamma$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-  
-4-carboxílico (isómero sin), polvo incoloro, p. de f.  
153 a 156°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3450, 3250, 2550-2600, 1780, 1725, 1665,  
1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)

7,50 (1H, d, J=2Hz)

25 7,36 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,03 (1H, d, J=8Hz)

5,83 (1H, q, J=5Hz)

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

4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

30 4,17 (2H, q, J=7Hz)

1  
 3,97 (3H, s)  
 3,73 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 1,25 (3H, t, J=7Hz)

5 (16) Acido 7- $\zeta$ 2-aliloximinio-2-(3-metoxifenil)acetamido  $\zeta$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo, p. de f. 135 a 138°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2600, 1785, 1730, 1670, 1645, 1600 cm<sup>-1</sup>

10 Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

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

7,0-7,45 (4H, m)

5,8-6,2 (2H, m)

5,36 (2H, t, J=10Hz)

15 5,21 (1H, d, J=5Hz)

4,72 (2H, d, J=5Hz)

4,36 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

3,91 (3H, s)

20 3,87 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(17) Acido 7- $\zeta$ 2-etoximinio-2-(3-hidroxifenil)acetamido  $\zeta$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) polvo amarillo, p. de f. 145 a 148°C (descomposición).

25 Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2500-2600, 1775,

1720, 1665, 1620, 1600 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)

30 6,8-7,4 (4H, m)

1 5,90 (1H, q, J=5Hz)  
 5,20 (1H, d, J=5Hz)  
 4,36 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 4,20 (2H, q, J=7Hz)  
 5 4,00 (3H, s)  
 3,76 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
 1,33 (3H, t, J=7Hz)

(18) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 140 a 143°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500-2600, 1785, 1730, 1670,  
 1630, 1600 cm<sup>-1</sup>

15 Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, S)

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)  
 6,9-7,5 (4H, m)  
 5,90 (1H, q, J=5Hz)  
 5,17 (1H, d, J=5Hz)  
 20 4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 4,20 (2H, q, J=7Hz)  
 3,95 (3H, s)  
 3,85 (3H, s)  
 3,75 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)  
 25 1,30 (3H, t, J=7Hz)

(19) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin), polvo amarillo pálido, p. de f. 153 a 156°C (descomposición).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 2600, 1780, 1720, 1670, 1645,  
1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5

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

7,27 (1H, d, J=2Hz)

7,20 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,09 (1H, d, J=8Hz)

5,85-6,15 (2H, m)

10

5,15 (2H, t, J=9Hz)

5,05 (1H, d, J=5Hz)

4,60 (2H, d, J=5Hz)

4,15 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

15

3,90 (3H, s)

3,47 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(20) Acido 7- $\int$ -2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)aceta-  
mido  $\int$ -3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero  
sin).

20

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 1765, 1710, 1655, 1530  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,77 (1H, d, J=8Hz)

7,6-7,1 (4H, m)

25

6,56 (2H, s)

5,83 (1H, dd, J=4,8Hz)

5,20 (1H, d, J=4Hz)

4,76 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,94 (3H, s)

30

3,55 (2H, s ancho)

2,28 (3H, s)

1 (21) Acido 7- $\int$ 2-feniltioxiimino-2-(3-hidroxiifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3300, 1760, 1660, 1600, 1580, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,7 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,7-6,7 (9H, m)

5,8-5,4 (3H, s ancho)

10 5,06 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,33 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

3,56 (2H, s ancho)

15 (22) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-mesilaminofenil)acetamido  $\int$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 9,98 (1H, s)

9,81 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )

9,62 (1H, s)

5,90 (1H, dd,  $J=5, 9\text{Hz}$ )

5,24 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

25 4,49 (2H, AB<sub>q</sub>,  $J=14\text{Hz}$ )

3,98 (3H, s)

3,77 (2H, s ancho)

2,96 (3H, s)

30 (23) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-

1 -4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3300, 3200, 1780, 1725, 1670,  
1620, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,77 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

7,6-6,8 (6H, m)

5,83 (1H, dd,  $J=4, 7\text{Hz}$ )

5,17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

10 4,31 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

3,96 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

(24) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamoiloxifenil)  
acetanido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefen-4-car-  
boxílico (isómero sin).

15

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,81 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

20 9,62 (1H, s)

6,7-7,58 (4H, m)

5,87 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )

5,2 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,25, 4,63 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

25 3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

(25) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-acetoxifenil)aceta-  
nido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefen-4-carboxí-  
lico, (isómero sin).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1740, 1720, 1690  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,86 (1H, d, J=8Hz)

5

9,61 (1H, s)

7,00-7,65 (4H, m)

5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,2 (1H, d, J=5Hz)

4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)

10

3,92 (3H, s)

3,53, 3,86 (2H, ABq, J=19Hz)

2,3 (3H, s)

(26) Acido 7- $\int$ 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxifenil)-acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 138 a 14290 (descomposición).

15

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3400, 2600, 1780,

1720, 1665, 1600  $\text{cm}^{-1}$ 

20

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

6,4-7,4 (11H, m)

5,85 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

25

4,83 (2H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, ABq, J=15Hz)

3,95 (3H, s)

3,68 (2H, ABq, J=16Hz)

30

(27) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(4-dimetilaminofenil) acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-

477741

1 -carboxílico, (isómero sin), p. de f. 88°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1730, 1680, 1610  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5	ppm	9,63	(1H, d, J=8Hz)
		7,40	(2H, d, J=8Hz)
		6,73	(2H, d, J=8Hz)
		5,83	(1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,17	(1H, d, J=5Hz)
10		4,33	(2H, ABq, J=13Hz)
		3,97	(3H, s)
		3,87	(3H, s)
		3,73	(2H, ancho s)
		3,00	(6H, s)

15 (28) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)aceta-  
mido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-tiometil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

1765  $\text{cm}^{-1}$ 20 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,67	(1H, d, J=9Hz)
		6,72 - 7,36	(4H, m)
		5,78	(1H, dd, J=5, 9 Hz)
		5,12	(1H, d, J=5 Hz)
25		4,55	(2H, s ancho)
		4,30	(2H, s ancho)
		3,90	(3H, s)
		3,40-3,80	(2H, m)
		3,14	(2H, s ancho)
30		2,48	(6H, s)

1 (20) Ácido 7- $\gamma$ -2-{2-(2-hidroxifenoxi)etoximidino}-2-  
 -(3-hidroxifenil)acetamido  $\gamma$ -3-(1-*n*-butil-1H-tetrazol-5-il)  
 tiometil-3-cefam-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3270, 1780, 1725, 1670, 1560  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 6,5-7,4 (8H, m)

5,86 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

10 4,0-4,6 (6H, m)

3,92 (3H, s)

3,52-3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=7Hz)

### Ejemplo 8

15 Una mezcla de dimetilformamida (0,73 g) y oxiclo-  
 ruro de fósforo (1,6 g) se calentó durante 30 minutos a  
 40°C. Se le añadió benceno y la mezcla se concentró. El re-  
 siduo se puso en suspensión en acetato de etilo (20 ml) y  
 se añadió ácido 2-metoximidino-2-(3-hidroxifenil)-acético  
 20 (isómero sin) (1,95 g) a -15 a -5°C, después de lo cual se  
 agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a la misma  
 temperatura. Por otro lado, se añadió gota a gota una solu-  
 ción de hidróxido de sodio (0,9 g) en agua (5 ml) a 0 a 5°C  
 durante 25 minutos a una suspensión de ácido 7-aminocefa-  
 25 losporánico (2,7 g) en agua (12,5 ml) y la mezcla se agitó  
 durante 5 minutos, después de lo cual se añadió acetona  
 (20 ml). A la mezcla resultante que contenía 7-amino-3-hi-  
 droximetil-3-cefam-4-carboxilato de sodio se añadió gota a  
 gota a 0 a 5°C durante 3 minutos la solución en acetato de  
 30 etilo obtenida antes manteniendo el valor del pH en 7,5 a  
 6,5 añadiendo trietilamina. Después de agitación durante

1 30 minutos, se separaron por destilación los disolventes orgánicos. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (20 ml), se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (60 ml) de 0 a 30°C. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (30 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron. El disolvente se separó por destilación y el residuo se pulverizó con éter diisopropílico dando una mezcla de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-hidroxi-10 metil-3-cefaem-4-carboxílico (isómero sin) (I) y 6-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-c]-furo[3,4-d][1,3]tiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin) (II) (2,64 g).

15 Espectro I.R. de (I) (Nujol)

3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. de (I) ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm	9,83	(1H, d, J=8Hz)
	7,5 - 6,75	(4H, m)
20	5,8	(1H, dd, J=5,8Hz)
	5,21	(1H, d, J=5Hz)
	4,3	(2H, s ancho)
	3,95	(3H, s)
	3,63	(2H, s ancho)

25 Espectro I.R. de (II) (Nujol)

3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. de (II) ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm	9,83	(1H, d, J=8Hz)
	7,5 - 6,75	(4H, m)
30	6,02	(1H, dd, J=5, 8Hz)

- 1 5,21 (1H, d, J=5Hz)
- 5,07 (2H, s ancho)
- 3,95 (3H, s)
- 3,64 (2H, s ancho)

5 Ejemplo 9

Se disolvió el ácido 7- $\gamma$ -2-metoximinino-2-(3-hidroxiifenil)acetamido- $\gamma$ -3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (0,23 g) en piridina (1 ml) con agitación y enfriando con hielo, y se le añadió cloruro de acetilo (0,062 g). La mezcla se agitó durante 40 minutos enfriando con hielo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de tratarlo con carbón vegetal activado, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se pulverizó con éter diisopropílico dando una mezcla de ácido 7- $\gamma$ -2-metoximinino-2-(3-acetoxifenil)acetamido- $\gamma$ -3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) y ácido 7- $\gamma$ -2-metoximinino-2-(3-acetoxifenil)acetamido- $\gamma$ -3-carbamoiloximetil-2-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (0,18 g).

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

- ppm: 9,92 (1H, d, J=8Hz)
- 9,77 (1H, d, J=8Hz)
- 25 7,6-7,1 (6H, m)
- 6,60 (1H, s)
- 6,56 (2H, s)
- 5,83 (1H, dd, J=4, 8Hz)
- 5,60 (1H, dd, J=4, 8Hz)
- 30 5,24 (1H, d, J=4Hz)

1 5,20 (2H, d, J=4Hz)  
 4,84 (2H, s)  
 4,76 (2H, ABq, J=13Hz)  
 4,56 (2H, ancho s)  
 5 3,94 (6H, s)  
 3,55 (2H, ancho s)  
 2,28 (6H, s)

Ejemplo 10

10 Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 9.

(1) Acido 7-[2-metoximinio-2-(3-acetoxifenil)acetanido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

15 3250, 1780, 1740, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (d6-DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,86 (1H, d, J=8Hz)  
 9,61 (1H, s)  
 7,00 - 7,65 (4H, m)  
 20 5,84 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,2 (1H, d, J=5Hz)  
 4,25, 4,63 (2H, ABq, J=14Hz)  
 3,92 (3H, s)  
 3,53, 3,86 (2H, ABq, J=19Hz)  
 25 2,3 (3H, s)

(2) Acido 7-[2-metoximinio-2-(3-carbamoyloxifenil)acetanido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3450, 3300, 3200, 1780, 1725, 1670, 1620,

1

1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm 9,77 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

7,6-6,8 (6H, m)

5

5,83 (1H, dd,  $J=4, 7\text{Hz}$ )5,17 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )4,31 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

3,96 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

10

(3) Acido 7-[2-metoximinio-2-(3-carbamoiloxifenil)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-oxen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675  $\text{cm}^{-1}$ 

15

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm 9,81 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

9,62 (1H, s)

6,7- 7,58 (4H, m)

5,87 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )

20

5,2 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,25, 4,63 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

Ejemplo 11

25

Se añadió oxiclórico de fósforo (0,26 g) enfriando con hielo a dimetilformamida (0,15 g) y la mezcla se calentó a 40°C durante 1 hora. Se le añadió acetato de etilo (1,5 ml) y a la mezcla se añadió de una vez ácido 2-metoximinio-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin)

30

(0,3 g) con agitación y enfriando con hielo, después de lo

1. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos de 0 a 5°C. Por otro lado, se añadió bis(trimetilsilil)acetanida (1,2 g) a una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (0,53 g) en acetato de etilo (7 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente. A esta solución se añadió gota a gota la solución de acetato de etilo obtenida anteriormente a -20°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a -10° a -20°C. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción por debajo de -25°C y se le añadió acetato de etilo (20 ml), después de lo cual se agitó la mezcla. Se separó por filtración un material insoluble y se separó la capa de acetato de etilo. Se añadió agua, (15 ml) a la capa de acetato de etilo y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la capa acuosa, se lavó con cloruro de metileno y se separó el cloruro de metileno de la capa acuosa burbujeando nitrógeno gaseoso. La solución acuosa se ajustó a pH 2,2 con ácido clorhídrico al 10% y los precipitados se recogieron por filtración y se secaron dando ácido 7-  
20.  $\left[ \text{2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetanido} \right] \text{7-3-} \left[ \text{-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin)} \right] \text{(0,28 g)}.$

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1710, 1675  $\text{cm}^{-1}$

25

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,65 (1H, d, J=10Hz)

7,66 (1H, s)

5,81 (1H, dd, J=5, 10Hz)

5,15 (1H, d, J=5Hz)

30

4,31 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

- 1 3,93 (3H, s)  
3,90 (2H, s)  
3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)  
2,65 (3H, s)

5 Ejemplo 12

Se mezclaron oxiclорuro de fósforo (0,89 g) y dimetilformamida anhidra (0,44 g) enfriando con hielo y luego se calentaron durante 30 minutos a 40°C. Se le añadió cloruro de metileno anhidro (20 ml) y a continuación se separó por destilación. Al residuo se añadieron acetato de etilo anhidro (10 ml) y a continuación ácido 2-metoximinó-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il/acético (isómero sin) (1,8 g) con agitación y enfriando con hielo. La mezcla se agitó durante 40 minutos a la misma temperatura dando una solución transparente. Por otro lado, se añadió trimetilsililacetamida (6,36 g) a una suspensión de ácido 7-aminocefalosporánico (1,65 g) en acetato de etilo anhidro (25 ml) con agitación a temperatura ambiente, después de lo cual la mezcla se agitó durante 1 hora dando una solución transparente. A esta solución se añadió de una vez la solución de acetato de etilo antes obtenida agitando a -20 a -25°C, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y a continuación la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se separó la capa de acetato de etilo, y la capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reunieron y se les añadió agua (50 ml). La mezcla se ajustó a pH 7,5 con bicarbonato de sodio y la capa acuosa se separó. Se añadió acetato de etilo (40 ml) a la capa

1 acuosa y la mezcla se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico  
 al 10% agitando y enfriando con hielo. La capa de acetato  
 de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo además dos  
 veces con acetato de etilo (30 ml). Se reunieron las capas  
 5 de acetato de etilo, se lavaron con una solución acuosa de  
 cloruro de sodio y se trataron con carbón vegetal activado.  
 El disolvente se separó por destilación dando el ácido 7-~~2~~  
 -metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-  
 -il-acetamido}cefalosporánico (isómero sin) (3,05 g), p.  
 10 de f. 205°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1790, 1735, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

15	ppm	9,8 (1H, d, $J=8\text{Hz}$ )
		7,55 (1H, s)
		5,88 (1H, dd, $J=5,8\text{Hz}$ )
		5,25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$ )
		4,8 (2H, AB <sub>q</sub> , $J=13\text{Hz}$ )
		3,95 (3H, s)
20		3,59 (2H, s ancho)
		2,03 (3H, s)

### Ejemplo 13

Se añadió de una vez oxicloruro de fósforo (2,0 g)  
 a 5 a 10°C a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (2 g) en acetato  
 25 de etilo anhidro (20 ml). Después de agitar durante 20 minu-  
 tos a 7 a 10°C, se le añadió bis-(trimetilsilil)acetamida  
 (0,4 g) a la misma temperatura. Después de agitar durante  
 10 minutos a 7 a 10°C, se le añadió gota a gota oxicloruro  
 30 de fósforo (2,0 g) a la misma temperatura. La mezcla resul-

1 tante se agitó durante 10 minutos a 7 a 10°C y se añadió  
 gota a gota dimetilformamida anhidra (0,8 g) a la misma  
 temperatura. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 7 a  
 10°C dando una solución transparente. Por otro lado, se  
 5 añadió trimetilsililacetamida (7,35 g) a una suspensión de  
 ácido 7-aminocefalosporánico (2,45 g) en acetato de etilo  
 anhidro (8 ml), después de lo cual la mezcla se agitó a  
 40°C dando una solución transparente. A esta solución se  
 añadió de una vez la solución de acetato de etilo obteni-  
 10 da anteriormente a -15°C y la mezcla resultante se agitó  
 durante 1 hora a -10 a -15°C. La mezcla de reacción se en-  
 frió a -30°C y se le añadió agua (80 ml). La capa acuosa  
 se separó, se ajustó a pH 4,5 con bicarbonato de sodio y  
 se sometió a cromatografía de columna sobre una resina  
 15 Diaion HP-20 (marca registrada: preparada por Mitsubishi  
 Chemical Industries Ltd) empleando solución acuosa al 25%  
 de alcohol isopropílico como eluyente. El eluato se liofi-  
 lizó dando el ácido 7-[2-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tia-  
 zol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (1,8 g),  
 20 p. de f. 227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3350, 1780, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,6 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,8 (1H, s)

5,8 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ )

5,2 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,87 (2H, AB<sub>q</sub>,  $J=13\text{Hz}$ )

3,89 (3H, s)

3,6 (2H, s ancho)

2,08 (3H, s)

30

1 Ejemplo 14

Se añadió gota a gota oxiclóruo de fósforo (3,8 g) a 5 a 8°C a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (4,0 g) en acetato de etilo anhidro (40 ml). Después de agitar durante 5 30 minutos a unos 5°C, se añadió bis-trimetilsilil)acetamida (0,86 g) a la misma temperatura. Después de agitar durante 10 minutos a la misma temperatura, se le añadió gota a gota oxiclóruo de fósforo (3,8 g) a 5 a 8°C, después de lo cual la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió gota a gota dimetilformamida anhidra (1,6 g) a 5 a 7°C, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura dando una solución transparente. Por otro lado, se añadió acetato de sodio (3,3 g) a una solución de ácido 7-amino-cefaloporénico (2,7 g) en una solución acuosa (20 ml) de bicarbonato de sodio (1,7 g), y a continuación se añadió acetona (20 ml). A esta solución se añadió gota a gota la solución de acetato de etilo obtenida anteriormente con agitación a 15 0 a 5°C manteniendo el pH de esta solución de 7,0 a 7,5 por una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se separó por filtración un material insoluble, y se separó la capa acuosa en el filtrado. La capa acuosa se concentró a 20 25 presión reducida para eliminar los disolventes orgánicos, se ajustó a pH 4,5 con bicarbonato de sodio y se sometió a cromatografía de columna sobre una resina Diaion HP-20 (marca registrada: preparada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd) empleando una solución acuosa al 25% de alcohol isopropílico como eluyente. El eluato se liofilizó dando 30

1 el ácido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)ace-  
tamido  $\int$ cefalosporánico (isómero sin) (2,8 g). Este com-  
puesto se identificó con el compuesto obtenido en el Ejem-  
plo 13 por los espectros I.R. y R.M.N.

5 Ejemplo 15

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuer-  
do con formas similares a las de los Ejemplos 11 a 14.

(1) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-te-  
10 trazol-5-il)tiometil-3-cefaen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1718, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

7,08 (1H, s)

5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,18 (1H, d, J=5Hz)

4,34 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)

3,99 (3H, s)

3,96 (3H, s)

3,72 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)

3,66 (3H, s)

2,98 (3H, s)

(2) Acido 7- $\int$ 2-metoxiimino-2-(2-mesilamino-1,3-tia-  
25 zol-4-il)-acetamido  $\int$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-  
-3-cefaen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3150, 1780, 1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30 ppm 9,84 (1H, d, J=8Hz)

- 1  
6,97 (1H, s)  
5,76 (1H, dd, J=5,8Hz)  
5,12 (1H, d, J=5Hz)  
4,33 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
5  
3,93 (6H, s)  
3,74 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
2,96 (3H, s)

(3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-oxo-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)  
10 tiometil-3-cefem-4-carboxílico. (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1665 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- 15 ppm 11,67 (1H, s)  
9,83 (1H, d, J=8Hz)  
6,61 (1H, s)  
5,80 (1H, dd, J=5,5,8Hz)  
5,17 (1H, d, J=5,5Hz)  
4,37 (2H, ancho s)  
20 4,00 (3H, s)  
3,96 (3H, s)  
3,75 (2H, ancho s)

(4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoro-  
acetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetra-  
25 zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1790, 1730, 1660 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

- 30 ppm 9,73 (1H, d, J=8Hz)  
7,53 (1H, s)

1 5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,15 (1H, d, J=5Hz)

4,33 (2H, ancho s)

3,93 (6H, s)

5 3,72 (2H, ancho s)

(5) Acido 7-[2-metoxilimino-2-(2-t-pentiloxicarbonil amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3200, 1780, 1720, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

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

7,28 (1H, s)

5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)

15 5,16 (1H, d, J=5Hz)

4,38 (2H,  $\text{AB}_q$ , J=13Hz)

3,86 (3H, s)

3,70 (2H,  $\text{AB}_q$ , J=17Hz)

2,66 (3H, s)

20 1,78 (2H, q, J=8Hz)

1,44 (6H, s)

0,88 (3H, t, J=8Hz)

(6) Acido 7-[2-aliloxilimino-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

Espectro I.R. (Nujol)

3100-3300, 1780, 1720, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,90 (1H, d, J=8Hz)

30 7,00 (1H, s)

1

6,07-5,63 (2H, m)

5,43 (2H, d, J=6Hz)

5,18 (1H, d, J=5Hz)

4,70 (2H, d, J=5Hz)

5

4,37 (2H, s ancho)

3,98 (3H, s)

3,75 (2H, s ancho)

3,00 (3H, s)

10

(7) Acido 7-[2-aliloximinio-2-(2-t-pentiloxicarbo-  
nilamino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1678, 1625  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.H. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

15

ppm: 9,74 (1H, d, J=8Hz)

7,31 (1H, s)

6,28-5,76 (2H, m)

5,28 (2H, dd, J=8, 16Hz)

5,18 (1H, d, J=5Hz)

20

4,66 (2H, d, J=5Hz)

4,36 (2H, ABq, J=13Hz)

3,96 (3H, s)

3,74 (2H, ABq, J=17Hz)

1,80 (2H, q, J=8Hz)

25

1,45 (6H, s)

0,89 (3H, t, J=8Hz)

(8) Acido 7-[2-metoximinio-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fen-4-carboxílico (isómero sin).

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm: 9,51 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ ).

5

7,22 (2H, s ancho)

6,72 (1H, s)

5,59 (1H, dd,  $J=5, 8,5\text{Hz}$ )5,00 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,35 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ )

10

3,90 (3H, s)

3,81 (3H, s)

3,55 (2H, ABq,  $J=18\text{Hz}$ )

15

(9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3150, 1770, 1670, 1625  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm: 9,66 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

20

7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

5,78 (2H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,40 (2H, ABq,  $J=14\text{Hz}$ )

25

3,85 (3H, s)

3,70 (2H, ABq,  $J=17\text{Hz}$ )

2,68 (3H, s)

30

(10) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

1

Espectro I.R. (Nujol)

3100-3400, 1775, 1660, 1625  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )ppm.: 9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

5

6,80 (1H, s)

6,30-5,60 (2H, m)

5,24 (2H, dd,  $J=8,16\text{Hz}$ )5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,63 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

10

4,32 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ )

3,94 (3H, s)

3,70 (2H, ABq,  $J=17\text{Hz}$ )

15

(11) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefez-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 147°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3400, 1780, 1725, 1680, 1640  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20

ppm 12,58 (1H, s ancho)

9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

9,58 (1H, s)

8,50 (1H, s)

7,40 (1H, s)

25

5,82 (1H, dd,  $J=5,8\text{Hz}$ )5,17 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )4,43 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ )

3,88 (3H, s)

30

3,70 (2H, s ancho)

1 (12) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefam-4-carboxilico (isómero sin), p. de f. 171 a 173°C (descomposición).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 1780, 1720, 1670  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (d6-DMSO,  $\delta$ )

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

7,3 (1H, s)

10 5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,15 (1H, d, J=5Hz)

4,35 (2H, s ancho)

3,97 (3H, s)

3,9 (3H, s)

15 3,75 (2H, s ancho)

2,15 (3H, s)

(13) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-cefalosporánico (isómero sin), p. de f. 205°C (descomposición)

20 Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1790, 1735, 1680, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. (d6-DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,8 (1H, d, J=8Hz)

7,55 (1H, s)

25 5,88 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

4,8 (2H, ABq, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

3,59 (2H, ancho s)

30 2,03 (3H, s)

1 (14) Acido 7-[2-acetoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}]acetamido-7-3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3500, 3200, 1785, 1700, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,75 (1H, d, J=8Hz)  
 8,4 (2H, m)  
 7,53 (1H, s)  
 10 6,6 (1H, m)  
 6,20 (1H, d, J=5Hz)  
 5,83 (1H, m)  
 4,77 (2H, ABq, J=14Hz)  
 3,91 (3H, s)  
 15 3,55 (2H, m)

(15) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}]acetamido-7-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3200, 1780, 1720, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,81 (1H, d, J=8Hz)  
 9,6 (1H, m)  
 9,57 (1H, s)  
 25 7,56 (1H, s)  
 5,83 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,20 (1H, d, J=5Hz)  
 4,47 (2H, ABq, J=14Hz)  
 3,96 (3H, s)  
 30 3,72 (2H, ABq, J=18Hz)

1 (16) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-hidroxi-metil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
mero sin), p. de f. 260 a 270°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3370, 3270, 1765, 1660, 1610, 1590, 1550 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ)

ppm 9,58 (1H, d, J=8Hz)  
6,76 (1H, s)  
5,75 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
10 5,12 (1H, d, J=5Hz)  
4,27 (2H, s ancho)  
3,85 (3H, s)  
3,57 (2H, s ancho)

15 (17) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-cefalosporánico (isómero sin), p. de f.  
227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3350, 1780, 1740, 1670 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ)

20 ppm 9,6 (1H, d, J=8Hz)  
6,8 (1H, s)  
5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,2 (1H, d, J=5Hz)  
4,87 (2H, AB<sub>2</sub>, J=13Hz)  
25 3,89 (3H, s)  
3,6 (2H, ancho s)  
2,08 (3H, s)

30 (18) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico  
(isómero sin), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\delta$ -DMSO,  $\zeta$ )

5

ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)

7,4 (2H, m)

6,79 (1H, s)

6,60 (2H, m)

5,77 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,16 (1H, d, J=5Hz)

10

4,75 (2H, ABq, J=12Hz)

3,87 (3H, s)

3,53 (2H, ABq, J=18Hz)

15

(19) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 172 a 175°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1665  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\delta$ -DMSO,  $\zeta$ )

20

ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)

9,63 (1H, s)

6,95 (1H, s)

6,8 (2H, m)

5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25

5,22 (1H, d, J=5Hz)

4,48 (2H, ABq, J=15Hz)

3,97 (3H, s)

3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

30

(20) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiome-

1 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 185°C  
(descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3350, 1770, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,61 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

8,69 (1H, s)

6,73 (1H, s)

5,72 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ )

10 5,1 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

4,1 (2H, ABq,  $J=13\text{Hz}$ )

3,87 (3H, s)

3,65 (2H, s ancho)

3,59 (3H, s)

15 (21) Acido 7-[2-metoxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoro-  
acetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-hidroximetil-3-  
cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 155 a 160°C  
(descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

20 3250, 1780, 1730, 1660, 1585, 1520  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,57 (1H, s)

5,80 (1H, dd,  $J=4, 8\text{Hz}$ )

25 5,15 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

4,29 (2H, s)

3,93 (3H, s)

3,60 (2H, s)

30 (22) 6-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)  
acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d]

1 [1,3]tiazin-1,7(4H)-diona (isómero sin), p. de f. 210 a  
215°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

7,26 (2H, s ancho)

6,77 (1H, s)

5,93 (1H, dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ )

10 5,16 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

5,05 (2H, s ancho)

3,85 (3H, s)

3,81 (2H, s ancho)

15 (23) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-  
-il]tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1765  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 9,56 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,75 (1H, s)

5,75 (1H, m)

5,10 (1H, d,  $J=4\text{Hz}$ )

4,58 (2H, s ancho)

25 4,32 (2H, s ancho)

3,82 (3H, s)

3,68 (2H, s ancho)

3,20 (2H, s ancho)

2,50 (6H, s)

30 (24) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-

1 -4-il)-acetamido  $\gamma$ -cefalosporánico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3280, 1785, 1740, 1700, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5 ppm 12,68 (1H, s ancho)  
 9,68 (1H, d, J=8Hz)  
 8,54 (1H, s)  
 7,45 (1H, s)  
 5,86 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 10 5,20 (1H, d, J=5Hz)  
 4,90 (2H, ABq, J=8Hz)  
 3,61 (3H, s ancho)  
 2,06 (3H, s)

25 (25) Acido 7- $\gamma$ -2-metoxiimino-2-(2-etoxicarbonilamino-  
 -1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\gamma$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiome-  
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1775, 1720, 1680, 1660  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

20 ppm 11,9 (1H, m)  
 9,70 (1H, d, J=10Hz)  
 9,55 (1H, s)  
 7,31 (1H, s)  
 5,80 (1H, dd, J=5,10Hz)  
 25 5,18 (1H, d, J=5Hz)  
 4,44 (2H, ABq, J=16Hz)  
 4,22 (2H, q, J=7Hz)  
 3,89 (3H, s)  
 3,72 (2H, ABq, J=16Hz)  
 30 1,23 (3H, t, J=7Hz)

- 1 (26) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroace-  
tamido)-1,3-tiazol-4-il)]acetamido]-3-formil-3-cefem-4-car-  
boxílico (isómero sin) [o este compuesto puede estar re-  
5 -trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)]acetamido]-5a,6-dihí-  
dro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]-tiazin-1,7(4H)diona  
(isómero sin)]

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1790, 1720, 1655, 1560,  
1500  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,88 (1H, d, J=8Hz)

7,60 (1H, s)

6,30 (1H, d, J=6Hz)

15

6,05 (1H, dd, J=5,8Hz)

5,23 (1H, d, J=5Hz)

3,96 (3H, s)

3,80 (2H, s ancho)

20

- (27) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tia-  
zol-4-il)]acetamido]-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-  
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2600, 1780, 1720,  
1690, 1675  $\text{cm}^{-1}$

25

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 12,60 (1H, s ancho)

9,70 (1H, d, J=8Hz)

8,50 (1H, s)

7,44 (1H, s)

30

5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)

1  
 5,19 (1H, d, J=5Hz)  
 4,25 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 3,95 (3H, s)  
 3,85 (3H, s)  
 5  
 3,65 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

(28) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carbamoiloxiaetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10  
 3300, 1780, 1705, 1680 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 12,50 (1H, s ancho)  
 9,67 (1H, d, J=8Hz)  
 8,50 (1H, s)  
 15  
 7,43 (1H, s)  
 6,58 (2H, s ancho)  
 5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 4,78 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)  
 20  
 3,95 (3H, s)  
 3,57 (2H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

Ejemplo 16

Una solución de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cafem-4-carboxílico (isómero sin) (0,3 g) en una solución acuosa 0,1 N de hidróxido de sodio (10,5 ml) se calentó a 45°C durante 6 horas. Se añadieron agua (15 ml) y acetato de etilo (30 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se separó la capa acuosa.

25  
 30

1 se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 5,0 con una  
 solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución acuo-  
 sa se sometió a una cromatografía de columna sobre Amberli-  
 te XAD-2 (20 ml) (preparada por Rohm & Haas Co) empleando  
 5 etanol al 10% como disolvente de desarrollo. El eluato que  
 contiene el compuesto objeto del ejemplo se recogió y se  
 liofilizó proporcionando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-ami-  
 no-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il-  
 tionetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (0,12 g).

10 Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm	9,51 (1H, d, J=8,5Hz)
	7,22 (2H, ancho s)
15	6,72 (1H, s)
	5,59 (1H, dd, J=5,8,5Hz)
	5,00 (1H, d, J=5Hz)
	4,35 (2H, AB <sub>q</sub> , J=12Hz)
	3,90 (3H, s)
20	3,81 (3H, s)
	3,55 (2H, AB <sub>q</sub> , J=16Hz)

#### Ejemplo 17

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) enfriando  
 con hielo a ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-t-pentiloxi-  
 25 carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(5-metil-1,3,  
 4-tiadiazol-2-il)-tionetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero  
 sin) (0,5 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la  
 temperatura ambiente. A la mezcla se añadió éter y el pol-  
 vo que precipitó se recogió por filtración y se disolvió  
 30 en una mezcla de agua (20 ml) y una solución acuosa 1N de

477741

1 hidróxido de sodio para ajustar a un pH 12 a 13. La solu-  
 ción se ajustó a pH 4,6 con ácido clorhídrico al 10%, se  
 lavó con acetato de etilo y cloruro de metileno. El cloruro  
 de metileno en exceso en la capa acuosa se eliminó comple-  
 5 tamente burbujeando nitrógeno gaseoso. La capa acuosa se  
 ajustó a pH 2 con agitación y enfriando con hielo para pre-  
 cipitar polvo. El polvo se recogió por filtración y se secc-  
 dando ácido 7-[2-metoximinio-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)  
 acetanido, 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-  
 10 fen-4-carboxílico (isómero sin) (0,125 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3150, 1770, 1670, 1625  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,66 (1H, d, J=8Hz)

7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

5,78 (2H, dd, J=5, 8Hz)

5,16 (1H, d, J=5Hz)

4,40 (2H, ABq, J=14Hz)

3,85 (3H, s)

3,70 (2H, ABq, J=17Hz)

2,68 (3H, s)

### Ejemplo 18

25 Se añadieron ácido trifluoroacético (4 ml) y ani-  
 sol (2 ml) enfriando con hielo a ácido 7-[2-aliloximinio-  
 -2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acetanido, 7-  
 -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico  
 (isómero sin) (0,9 g) y la mezcla se agitó durante 40 minu-  
 tos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se  
 30 trató posteriormente de acuerdo con una forma similar a

1 la del Ejemplo 17 dando el ácido 7-[2-aliloximinino-2-(2-  
-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-  
-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (0,425  
g).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3100-3400, 1775, 1660, 1625  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm: 9,70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

6,80 (1H, s)

10 6,30 - 5,60 (2H, m)

5,24 (2H, dd,  $J=8, 15\text{Hz}$ )

5,15 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,63 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

4,32 (2H, ABq,  $J=12\text{Hz}$ )

15 3,94 (3H, s)

3,70 (2H, ABq,  $J=17\text{Hz}$ )

#### Ejemplo 19

Se añadió hidrógeno-fosfato disódico (0,26 g) a  
una suspensión de ácido 7-[2-metoximinino-2-(2,2,2-tri-  
20 fluoracetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido-3-cefalosporáni-  
co (isómero sin) (1 g) en agua (15 ml). Una solución acuosa  
saturada de hidrógeno-fosfato disódico se añadió además  
para ajustar el valor del pH de la mezcla a 6. La mezcla  
resultante se agitó durante 23 horas a la temperatura am-  
25 biente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 4 con ácido  
clorhídrico al 10% enfriando con hielo, se lavó acetato de  
etilo y se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%.

Se recogieron los cristales que precipitaron por  
filtración, se lavó con agua fría y se secó dando el ácido  
30 7-[2-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-ce-

1 falosporánico (isómeros sin) (0,13 g), p. de f. 227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3350, 1780, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,6 (1H, d, J=8Hz)  
 6,8 (1H, s)  
 5,8 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 5,2 (1H, d, J=5Hz)  
 10 4,87 (2H, AB<sub>2</sub>, J=13Hz)  
 3,89 (3H, s)  
 3,6 (2H, s ancho)  
 2,08 (3H, s)

Ejemplo 20

15 Se puso en suspensión el ácido 7-[2-metoximinino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il}acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (23 g) en una solución de acetato de sodio trihidratado (74,8 g) en agua (230 ml) y la suspensión se  
 20 agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado y se separó por filtración el material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se secaron dando  
 25 ácido 7-[2-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (14 g), p. de f. 172 a 175°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300, 1770, 1665  $\text{cm}^{-1}$

1	Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO, $\delta$ )
	ppm 9,80 (1H, d, J=8Hz)
	9,53 (1H, s)
	6,95 (1H, s)
5	6,8 (2H, m)
	5,82 (1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,22 (1H, d, J=5Hz)
	4,48 (2H, ABq, J=15Hz)
	3,97 (3H, s)
10	3,76 (2H, ABq, J=18Hz)

Ejemplo 21

Se puso en suspensión el ácido 7- $\sqrt{2}$ -metoxiimino-2- $\{2-(2,2,2$ -trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il $\}$ acetamido-7-3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (3,5 g) en una solución de acetato de sodio trihidratado (12,2 g) en agua (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se saturó con cloruro de sodio y se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado agitando y enfriando con hielo. Se separó por filtración el material insoluble que precipitaba. El filtrado se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico concentrado y además se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron los precipitados por filtración y se sacaron dando el ácido 7- $\sqrt{2}$ -metoxiimino-2- $\{2-(2$ -amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido-7-3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (2,1 g), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

Espectro I.R. (Mujol)

3250, 1765, 1650  $cm^{-1}$ 30 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

1	ppm	9,54 (1H, d, J=8Hz)
		7,4 (2H, m)
		6,79 (1H, s)
		6,60 (2H, m)
5		5,77 (1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,16 (1H, d, J=5Hz)
		4,75 (2H, AB <sub>Q</sub> , J=12Hz)
		3,87 (3H, s)
		3,53 (2H, AB <sub>Q</sub> , J=18Hz)

10 Ejemplo 22

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10,4 ml) con agitación a la temperatura ambiente a una suspensión del ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (48,35 g) en metanol (725 ml). Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se ajustó a pH 4,5 con solución acuosa de amoníaco y se secó por destilación metanol. Al residuo se añadió agua (100 ml). La mezcla se ajustó a pH 6,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se recogió el material insoluble por filtración dando 6-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]-tiazina-1,7(4H)diona (isómero sin) (6,5 g). El filtrado se ajustó a pH 4,5 con ácido acético, se absorbió por resina Diaion HP-20 (marca registrada: preparada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (600 ml), se lavó con agua, ( 2 l) y luego se eluyó con solución acuosa al 25% de alcohol isopropílico. Los eluatos que contenían los compuestos objeto del ejemplo se recogieron y enfriaron después de adición de alcohol isopropílico (1/3 en volumen de

15

20

25

30

1 los eluatos). Los precipitados se recogieron por filtra-  
ción, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron dan-  
do el ácido 7-[2-metoximidino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-  
acetamido]cefalosporánico (isómero sin) (10,4 g). Las  
5 aguas madres se concentraron a presión reducida hasta que  
comenzaron a precipitar cristales. Al residuo se añadió  
alcohol isopropílico (2/3 en volumen del residuo). La mez-  
cla se enfrió y se recogieron los precipitados por filtra-  
ción dando el mismo compuesto objeto del ejemplo (5,8 g).  
10 Rendimiento total (16,2 g). Este compuesto se identificó  
con el compuesto obtenido en los Ejemplos anteriores por  
espectros I.R. y R.M.N.

#### Ejemplo 23

Se añadió ácido 7-[2-metoximidino-2-(2-formamido-  
15 -1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiom-  
etil-3-cefen-4-carboxílico (isómeros sin) (10,8 g) a me-  
tanol (200 ml), y se añadió gota a gota oxidloruro de fós-  
foro (7,2 g) con agitación y enfriando con hielo a 2 a  
9°C. Después de agitar durante 1,5 horas a la misma tempe-  
20 ratura, la mezcla de reacción se concentró a presión redu-  
cida en un baño de agua a 25 a 28°C hasta el volumen de  
100 ml. Al residuo se añadió éter (300 ml) con agitación  
y enfriando con hielo. Se recogieron por filtración los  
precipitados y se secaron dando el clorhidrato del ácido  
25 7-[2-metoximidino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-  
3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefen-4-carboxílico  
(isómero sin) (12,3 g). Este polvo (12,3 g) se puso en sus-  
pensión en agua (100 ml) y se disolvió ajustando el pH de  
la suspensión a 7,5 por adición de una solución acuosa sa-  
30 turada de bicarbonato de sodio. A la solución se añadió

1 acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se ajustó a pH 2,5  
 con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron por filtración  
 los precipitados, se lavaron con agua fría y se secaron  
 dando el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
 5 -il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-  
 -4-carboxílico (isómero sin) (6,1 g). Se separó la capa  
 acuosa de las aguas madres y se agitó con enfriamiento des-  
 pués de adición de cloruro de sodio. Se recogieron por fil-  
 tración los precipitados dando el mismo compuesto objeto  
 10 del ejemplo (3,8 g). Rendimiento total (9,9 g). Este com-  
 puesto se identificó con el compuesto obtenido en los Ejem-  
 plos anteriores por espectro I.R. y R.M.N.

#### Ejemplo 24

15 Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuer-  
 do con formas similares a las de los Ejemplos 16 a 23.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
 -il)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isó-  
 mero sin), p. de f. 260 a 270°C. (descomposición)

Espectro I.R. (Nujol)

20 3370, 3270, 1765, 1660, 1610, 1590, 1550  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,58 (1H, d, J=8Hz)

6,76 (1H, s)

5,75 (1H, dd, J=5, 8Hz)

25 5,12 (1H, d, J=5Hz)

4,27 (2H, s ancho)

3,85 (3H, s)

3,57 (2H, s ancho)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
 30 -il)acetamido]-3-carbamiloximetil-3-cefen-4-carboxílico

1 (isómero sin), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

5 ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)  
 7,4 (2H, m)  
 6,79 (1H, s)  
 6,60 (2H, m)  
 5,77 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
 10 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 4,75 (2H, ABq, J=12Hz)  
 3,87 (3H, s)  
 3,53 (2H, ABq, J=18Hz)

15 (3) Acido 7- $\overline{\text{L}}$ -2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
 -il)acetamido  $\overline{\text{J}}$ -3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-  
 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 185°C (des-  
 composición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150 - 3350, 1770, 1710, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$

20 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,61 (1H, d, J=8Hz)  
 8,69 (1H, s)  
 6,73 (1H, s)  
 5,72 (1H, dd, J=4, 8Hz)  
 25 5,1 (1H, d, J=4Hz)  
 4,1 (2H, ABq, J=13Hz)  
 3,87 (3H, s)  
 3,65 (2H, s ancho)  
 3,59 (3H, s)

30

1 (4) 6-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]tiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin), p. de f. 210 a 215°C (descomposición).

5 Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm. 9,70 (1H, d, J=8Hz)

7,26 (2H, s ancho)

10 6,77 (1H, s)

5,93 (1H, dd, J=5, 8Hz)

5,16 (1H, d, J=5Hz)

5,05 (2H, s ancho)

3,85 (3H, s)

15 3,81 (2H, s ancho)

(5) Ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-il]tíometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

20 1765  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,56 (1H, d, J=8Hz)

6,75 (1H, s)

5,75 (1H, m)

25 5,10 (1H, d, J=4Hz)

4,58 (2H, s ancho)

4,32 (2H, s ancho)

3,82 (3H, s)

3,68 (2H, s ancho)

3,20 (2H, s ancho)

30 2,50 (6H, s)

Ejemplo 25

Una solución de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-hidroximetil-3-cefe-4-carboxílico (isómero sin), (0,3 g) en una mezcla de acetona (3 ml) y agua (1,5 ml) se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 6N y se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. Después que la acetona se separó por destilación, al residuo se añadió agua (1 ml). La mezcla se ajustó a pH 7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se enfrió con hielo durante 1 hora. Los cristales que precipitaron se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron dando 6-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]-tiazina-1,7 (4H)-diona (isómero sin) (0,23 g), p. de f. 210 a 215°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\zeta$ )

ppm	9,70	(1H, d, J=8Hz)
	7,26	(2H, s ancho)
	6,77	(1H, s)
	5,93	(1H, dd, J=5, 8Hz)
	5,16	(1H, d, J=5Hz)
	5,05	(2H, s ancho)
	3,85	(3H, s)
	3,81	(2H, s ancho)

Ejemplo 26

Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 25.

6-[2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-5a,6-dihidro-3H,7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]-tiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin).

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540  $\text{cm}^{-1}$ Espectro R.M.H. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,83 (1H, d, J=3Hz)

5

7,5-6,75 (4H, m)

6,02 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

5,07 (2H, s ancho)

3,95 (3H, s)

10

3,84 (2H, s ancho)

Ejemplo 27

Se disolvió el ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido-3-hidroxi-metil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (1,0 g) en una mezcla de dimetilformamida (6 ml) y acetona (30 ml). Se añadió gota a gota durante 2 minutos con agitación y enfriando a 0 a 2°C reactivo de Jones (1,25 ml) que se preparó a partir de ácido sulfúrico concentrado (0,28 ml), trióxido de cromo (0,33 g) y agua (0,9 ml). Después de agitar durante 20 minutos a la misma temperatura, la mezcla de reacción se vertió en agua de hielo (50 ml). Después que se separó por destilación la acetona, el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación y el residuo se pulverizó con éter diisopropílico dando ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il]acetamido-3-formil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) o este compuesto puede representarse como 3-hidroxi-6-[2-metoxiimino-2-(2,2,2-trifluoro-

30

1 reacetanido)-1,3-tiazol-4-il} acetamido 7-5a,6-dihidro-3H,  
 7H-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]tiazina-1,7(4H)diona  
 (isómero sin) 7 (0,56 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3150, 1790, 1720, 1655, 1560,  
 1500  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

10 ppm 9,28 (1H, d, J=8Hz)  
 7,60 (1H, s)  
 6,30 (1H, d, J=6Hz)  
 6,05 (1H, dd, J=5,8Hz)  
 5,23 (1H, d, J=5Hz)  
 3,96 (3H, s)  
 3,80 (2H, s ancho)

15 Ejemplo 28

Se obtuvieron los compuestos siguientes realizando la reacción de eliminación del grupo protector de amino en el grupo carboxilo de acuerdo con un modo similar al del Ejemplo 3.

20 (1) Acido 7-[2-metoximinio-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido] 7-3-carboxiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 210 a 220°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650  $\text{cm}^{-1}$

25 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

30 ppm 9,64 (1H, d, J=8Hz)  
 7,4 (2H, m)  
 6,79 (1H, s)  
 6,60 (2H, m)  
 5,77 (1H, dd, J=5,8Hz)

1  
5,16 (1H, d, J=5Hz)  
4,75 (2H, ABq, J=12Hz)  
3,87 (3H, s)  
3,53 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1705, 1680  $\text{cm}^{-1}$

10 Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 12,50 (1H, s ancho)  
9,67 (1H, d, J=8Hz)  
8,50 (1H, s)  
7,43 (1H, s)  
15 6,58 (2H, s ancho)  
5,80 (1H, dd, J=5, 8Hz)  
5,16 (1H, d, J=5Hz)  
4,78 (2H, ABq, J=14Hz)  
3,95 (3H, s)  
20 3,57 (2H, ABq, J=16Hz)

Referencia 1

Se añadió enfriando con hielo pentacloruro de fósforo (3,3 g) a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,5 g) en cloruro de metileno (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y se añadió acetona al residuo dando una suspensión. Por otro lado, una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio metil-3-cefem-4-carboxílico (2,2 g) en una solución acuosa

25  
30

1 de bicarbonato de sodio (0,76 g en 50 ml de agua) se agitó  
durante 10 minutos y se añadió acetona (50 ml) proporcionan-  
do una solución. A la solución se añadió gota a gota la sus-  
pensión obtenida anteriormente que contenía cloruro de áci-  
5 do con agitación y enfriando con hielo y manteniendo la so-  
lución a pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de  
carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora de 3  
a 5°C y a un pH 8,0. La acetona se separó por destilación  
a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 7,4 con una  
10 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se ajus-  
tó a pH 4,5 con ácido clorhídrico al 10% con agitación y en-  
friamiento con hielo. Se separaron por filtración los preci-  
pitados y el filtrado se saturó con cloruro de sodio, se  
ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó du-  
15 rante 1 hora. Se recogieron por filtración los precipitados,  
se lavaron con agua y se secaron dando ácido 7-[2-metoxi-  
imino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-  
-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (una mezcla  
de los isómeros sin y anti) (0,95 g).

20 Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1775, 1710, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.H. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,85 (1H, d, J=8Hz)

9,50 (1H, d, J=8Hz)

25 7,58 (1H, s)

6,87 (1H, s)

6,65 (4H, s ancho)

5,77 (2H, m)

5,15 (2H, d, J=5Hz)

30 4,35 (4H, s ancho)

1

4,06 (6H, s)

3,97 (6H, s)

3,75 (4H, s ancho)

Referencia 2

5

10

15

20

25

30

Una suspensión de pentacloruro de fósforo (1,7 g) en cloruro de metileno (20 ml) se transformó en una solución agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-metoximidino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (0,8 g) de una vez a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y el residuo se disolvió en acetona (20 ml). Por otro lado, se puso en suspensión el ácido 7-amino-3-carbamoyloximetil-3-cefa-4-carboxílico (1,0 g) en una solución de bicarbonato de sodio (0,59 g) en agua (20 ml) y se disolvió añadiendo acetona (10 ml). A esta solución se añadió gota a gota la solución obtenida anteriormente que contenía cloruro de ácido con agitación y enfriamiento con hielo y manteniendo la solución a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de carbonato de sodio. Después de agitar durante 1 hora a pH 8 enfriando con hielo, se separó por filtración un material insoluble. La acetona, se separó por destilación a presión reducida del filtrado y se separó por filtración un material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron los precipitados por filtración y se secaron dando el ácido 7-2-metoximidino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetanido 7-3-carbamoyloximetil-3-cefa-4-carboxílico (una mezcla de los isómeros sin y anti). (0,4 g). El filtrado se saturó con cloruro de sodio y se agitó enfriando con hielo dando precipitados. Los

1 precipitados se recogieron con filtración y se secaron dando el mismo compuesto objeto del ejemplo (0,3 g). Rendimiento total (0,7 g).

Espectro I.R. (Nujol)

5 3400, 1775, 1705  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\delta_{\text{C}}^{\text{DMSO}}$ ,  $\zeta$ )

ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)

9,42 (1H, d, J=8Hz)

7,70 (1H, s)

10

7,40 (4H, ancho s)

7,00 (1H, s)

6,61 (4H, s)

5,76 (2H, m)

5,16 (2H, d, J=4,5Hz)

15

4,76 (4H, AB<sub>q</sub>, J=12Hz)

3,98 (3H, s)

3,89 (3H, s)

3,53 (4H, AB<sub>q</sub>, J=18Hz)

Referencia 3

20

Una mezcla de dimetilformamida (0,22 g) y oxocloruro de fósforo (0,46 g) se calentó durante 1 hora a 40°C. La mezcla se disolvió en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se añadió el ácido 2-metoximinio-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti) (0,73 g) con agitación y enfriamiento con hielo, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante hora y media enfriando con hielo. Por otro lado, se disolvió el ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefaem-4-carboxílico (0,82 g) en una solución de bis(trimetilsilil)acetamida (1,5 g) en cloruro de metileno anhidro (20 ml). A esta solu-

30

1 ción se añadió a  $-30^{\circ}\text{C}$  la solución de cloruro de metileno  
obtenida anteriormente, después de lo cual la mezcla se agi  
tó durante 2 horas de  $-5$  a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Después que se separó por  
destilación el cloruro de metileno a baja temperatura, se  
5 añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato  
de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de  
cloruro de sodio y se añadió agua (50 ml). La mezcla resul  
tante se ajustó a pH con una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se ajus  
10 tó a pH 1,5 se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con  
acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acu  
sa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.  
El disolvente se separó por destilación y el residuo se pul  
verizó con una mezcla de éter diisopropílico y éter. El pol  
15 vo se recogió por filtración y se secó dando ácido 7- $\overline{2}$ -me  
toxiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido  $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
fen-4-carboxílico (isómero anti) (1,0 g). Este polvo (1,0 g)  
se puso en suspensión en agua (30 ml) y se disolvió ajus  
20 tando a pH 6 con una solución acuosa de bicarbonato de so  
dio. Después de eliminar el disolvente burbujeando nitróge  
no gaseoso, la solución acuosa se liofilizó dando 7- $\overline{2}$ -meto  
xiimino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-il)acetamido  $\overline{7}$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-  
25 fen-4-carboxilato de sodio (isómero anti) (0,98 g).

Espectro I.R. (KBr)

1760, 1675  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ )

ppm 6,05 (1H, s)

30

5,76 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

- 1 5,16 (1H, d, J=5Hz)  
 4,14 (2H, AB<sub>q</sub>, J=13Hz)  
 4,10 (3H, s)  
 4,02 (3H, s)
- 5 3,52 (2H, AB<sub>q</sub>, J=17Hz)  
 3,45 (3H, s)  
 3,24 (3H, s)

Referencia 4

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un método similar a la de la Referencia 3.

(1) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoximinio-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

1790, 1720, 1680 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO,  $\delta$ )

- ppm 9,53 (1H, d, J=8Hz)  
 8,27 (1H, s)  
 5,83 (1H, dd, J=5,5, 8Hz)  
 5,15 (1H, d, J=5,5Hz)  
 4,30 (2H, AB<sub>q</sub>, J=14Hz)  
 4,00 (3H, s)  
 3,93 (3H, s)  
 3,70 (2H, AB<sub>q</sub>, J=16Hz)  
 2,65 (3H, s)

(2) Acido 7- $\left[ \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-metoximinio-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido  $\left[ \begin{array}{c} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1775, 1670 cm<sup>-1</sup>

1 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

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

7,71 (1H, s)

6,40 (2H, s ancho)

5 5,77 (1H, dd,  $J=5,8$ Hz)

5,13 (1H, d,  $J=5$ Hz)

4,31 (2H, s ancho)

4,00 (3H, s)

3,95 (3H, s)

10 3,70 (2H, s ancho)

(3) Acido 7- $\left[2\text{-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido}\right]$ cefalosporánico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3100, 1780, 1730, 1675  $\text{cm}^{-1}$

15 Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,43 (1H, d,  $J=8$ Hz)

9,16 (2H, s ancho)

7,73 (1H, s)

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

20 5,18 (1H, d,  $J=5$ Hz)

4,90 (2H,  $AB_q$ ,  $J=13$ Hz)

4,03 (3H, s)

3,60 (2H, s ancho)

2,07 (3H, s)

25 (4) Acido 7- $\left[2\text{-metoximinino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido}\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 152°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300-3100, 1775, 1720, 1670, 1630  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	12,63 (1H, s ancho)
		9,66 (1H, s)
		9,57 (1H, d, J=8Hz)
5		8,50 (1H, s)
		8,07 (1H, s)
		5,75 (1H, dd, J=5,8Hz)
		5,15 (1H, d, J=5Hz)
		4,27 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
10		4,00 (3H, s)
		3,70 (2H, s ancho)

(5) Acido 7- $\sqrt{2}$ -metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

## Espectro I.R. (Nujol)

3350, 1780, 1726, 1680  $cm^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

	ppm	9,24 (1H, d, J=8Hz)
		7,36-7,10 } (4H, m)
20		7,00-6,74 }
		5,70 (1H, dd, J=5,8Hz)
		5,13 (1H, d, J=5Hz)
		4,34 (2H, AB <sub>q</sub> , J=13Hz)
		3,95 (6H, s)
25		3,72 (2H, AB <sub>q</sub> , J=17Hz)

Preparación de los compuestos de partida que han de emplearse para los Ejemplos y Referencias antes mencionados.

Preparación 1

El ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (3,32 g) y una solución en metanol 1N de hidroxilamina (45 ml) se

llevaron a reflujo con agitación durante 25 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (70 ml). Una solución acuosa se lavó con éter, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se secó y se trató con un carbón vegetal activado. El disolvente se separó por destilación dando ácido 2-hidroxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (2,9 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1700  $\text{cm}^{-1}$

#### Preparación 2

1) (a) Se añadió indicador de fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (5,5 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución de metanol 1N de metóxido de sodio (65 ml) hasta que se cambió el color de la solución a rojo púrpura. Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (9,85 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos. Después se separó por destilación el metanol a baja temperatura, se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio saturada al residuo. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter (300 ml). El extracto se secó sobre

sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación a baja temperatura dando ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (una mezcla de los isómeros sin y anti).

5 2) (a) Se añadió indicador de fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (3,7 g) en metanol anhidro (45 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación y a la temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (39 ml) hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura.

10 Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(4-hidroxifenil)glioxílico (6,56 g) al filtrado y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después que

15 se separó el metanol por destilación a baja temperatura, se añadió al residuo una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a salificación y se extrajo con éter,

20 El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación a baja temperatura dando el ácido 2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)-acético (isómero sin).

25 3) (a) Se añadió el indicador fenolftaleína (dos gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (2,74 g) en metanol anhidro (30 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación y a temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura. Se le añadió

30 clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones

hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(3-nitro-4-hidroxifenil)glioxílico (6,75 g) al filtrado y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después de que se separó por destilación el metanol a 35°C, se añadió al residuo una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destilación el éster a 35°C a presión reducida dando cristales amarillos de ácido 2-metoxiimino-2-(3-nitro-4-hidroxifenil)acético (una mezcla de isómeros sin y anti) (7 g).

4) (a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico (6,45 g) y el clorhidrato de O-metilhidroxilamina (2,74 g) de acuerdo con una forma similar a la de la Preparación 2-3) (a) dando aceite de ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acético (una mezcla de los isómeros sin y anti) (7 g).

5) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (2,0 g) y el clorhidrato de O-alilhidroxilamina (1,7 g) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 2-2) (a) dando aceite del ácido 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (2,7 g).

Espectro I.R. (Película)

3350, 2550-2600, 1720, 1645, 1600  $\text{cm}^{-1}$

6) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico (2 g) y el clorhidrato de O-alilhidroxilamina (1,1 g) de acuerdo con un modo similar al de la

Preparación 2-2) (a) dando aceite del ácido 2-aliloxiimino-  
-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-acético (isómero sin). (2,5 g).

Espectro I. R. (Película)

3450, 2600, 1730, 1700, 1650, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

5

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 9,5 - 10,5 (2H, s ancho)

7,52 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

7,42 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ )

7,12 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

10

6,0 (1H, m)

5,40 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

4,70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

15

7) Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glio-  
xílico (2,0 g), O-t-butoxicarbonilmetilhidroxilamina  
(1,62 g) y metanol (20 ml) se ajustó a pH 5 a 6 añadiendo  
una solución 1N en metanol de metóxido de sodio y se agitó  
durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de  
reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida y  
el residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidró-  
xido de sodio para ajustar el pH 7,0. La solución acuosa se  
lavó con éter, se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al  
10%, bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con éter. El  
extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magne-  
sio. La solución se concentró hasta sequedad a presión redu-  
cida dando cristales de ácido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-  
-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin). (2,6 g),  
p. de f. 116 a 118°C (descomposición).

20

25

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 2600, 1735, 1690, 1670, 1610, 1590  $\text{cm}^{-1}$

30

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 11,00 (2H, s ancho)  
7,50 (1H, d,  $J=2$ Hz)  
7,40 (1H, dd,  $J=2,8$ Hz)  
7,08 (1H, d,  $J=8$ Hz)  
4,68 (2H, s)  
1,45 (9H, s)

5

8) (a) Se hicieron reaccionar el ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)glioxílico (2,0 g) y O-(1-t-butoxicarboniletíl)hidroxilamina (3,2 g) de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 2-7) dando ácido 2-(1-t-butoxicarboniletoxiimino)-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (isómero sin) (3,3 g), p. de f. 148 a 151°C.

10

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 2500-2600, 1725, 1690, 1620, 1600  $cm^{-1}$

15

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,46 (1H, d,  $J=2$ Hz)  
7,33 (1H, dd,  $J=2,8$ Hz)  
7,07 (1H, d,  $J=8$ Hz)  
4,67 (1H, q,  $J=6$ Hz)  
1,50 (12H, s)

20

9) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metilhidroxilamina (8,8 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente solución en metanol 1N de metóxido de sodio (105 ml) hasta que el color de la solución cambió a rosa pálido. Se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución cambió a una solución incolora. El valor del pH de la solución era 8,0 a 8,5. La mezcla de agi-

25

30

10109

tó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(3-hidroxifenil)glioxílico (16,6 g) al filtrado y la mezcla se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después que el metanol se separó por destilación a baja temperatura, se añadió agua al residuo. La mezcla se ajustó a pH 7 en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se lavó con éter, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, se sometió a salificación y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El éter se separó por destilación y la operación en la que se añadió benceno al residuo y se separó por destilación se repitió dos veces dando cristales del ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin) (14,8 g).

10) Una solución de ácido 2-(3-metoxifenil)glioxílico (1,8 g) en una solución acuosa de bicarbonato de sodio se ajustó a pH 7,0. Por otro lado, una solución de clorhidrato de O-etilhidroxilamina (1,4 g) en agua (20 ml) se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio. Se reunieron las dos soluciones, se ajustó a pH 5,5 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7,5 con bicarbonato de sodio y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 1,0 con ácido clorhídrico concentrado enfriando con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua-hielo y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida dando aceite del ácido 2-etoxiimino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero sin) (2,2 g).

Espectro I.R. (Película)

2600, 1735, 1700, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

11) Se obtuvieron los siguientes compuestos de acuerdo con modos similares a los de las Preparaciones 2-5) a 2-7) y 2-8) a 2-10).

(1) Acido 2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil) acético (isómero sin), aceite.

Espectro I.R. (Película)

3450, 2250-2600, 1700-1720, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

(2) Acido 2-etoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero sin), aceite,

Espectro I.R. (Película)

3400, 2600, 1700-1730, 1605, 1600  $\text{cm}^{-1}$

(3) Acido 2-(3-hidroxi-4-bromobenciloxiimino)-2-(4-hidroxifenil)acético (isómero sin), polvo incoloro.

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3200, 1700  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -ACETONA,  $\delta$ )

ppm 6,68-8,05 (7H, m)

5,15 (2H, s)

(4) Acido 2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxifenil)acético (isómero sin), polvo.

Espectro I.R. (Nujol)

1705  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 6,7 - 7,7 (7H, m)

5,28 (2H, s)

(5) Acido 2-aliloxiimino-2-(3-metoxifenil)acético (isómero sin), aceite.

30

10109

Espectro I.R. (Película)

3050-3100, 2600, 1730, 1645, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,00-7,50 (4H, m)

5

5,80-6,30 (1H, m)

5,33 (2H, t,  $J=9\text{Hz}$ )

4,70 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

3,82 (3H, s)

10 (6) Acido 2-aliloxiimino-2-(3-cloro-4-metoxifenil)acético, (isómero sin), aceite amarillo pálido.

Espectro I.R. (Película)

3100, 2600, 1710-1730, 1645, 1610, 1600  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,63 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )

15

7,50 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ )

7,23 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )

5,9-6,3 (1H, m)

5,33 (2H, t,  $J=9\text{Hz}$ )

4,73 (2H, d,  $J=5\text{Hz}$ )

20

3,91 (3H, s)

(7) Acido 2-feniltiometoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético (isómero sin), aceite.

Espectro I.R. (Película)

3300, 1730  $\text{cm}^{-1}$

25

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm: 6,8 - 7,7 (9H, m)

5,54 (2H, s)

(8) Acido 2-metoxiimino-2-(3-mesilaminofenil)-acético (isómero sin), p. de f. 128°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1740  $\text{cm}^{-1}$

(9) Acido 2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxifenil)acético (isómero *sin*), p. de f. 115 a 116°C.

Espectro I.R. (Nujol)

5

3400, 1725  $\text{cm}^{-1}$

(10) Acido 2-metoxiimino-2-(4-dimetilamino-fenil)acético (isómero *sin*), p. de f. 88 a 89°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

2700 - 2100, 1720, 1660, 1612, 1590  $\text{cm}^{-1}$

10

### Preparación 3

1) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas a una solución de clorhidrato de hidroxilamina (4,2 g) en metanol anhidro (60 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a temperatura ambiente una solución 1N en metanol de metóxido de sodio (60 ml) hasta que el color de la solución cambió a rojo púrpura. Se añadió clorhidrato de hidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución cambió a una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar el cloruro de sodio se separó por filtración, se añadió ácido 2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (12,5 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió precipitando cristales. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron dando ácido 2-hidroxiimino-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)acético bruto (una mezcla de los isómeros *sin* y *anti*) (5,5 g). El filtrado se concentró hasta 1/4 en volumen y se le añadió éter. Se recogieron por filtración los cristales que precipitaron, se lavaron con éter y se secaron dando el mismo compuesto (8,78 g). Rendi-

25

30

10109

miento total (14,3 g).

#### Preparación 4

5 1) Se añadió el indicador fenoxiftaleína (3 gotas) a una solución de clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (1,25 g) en metanol anhidro (15 ml). A la solución se añadió gota a gota con agitación a la temperatura ambiente una solución en metanol 1N de metóxido de sodio (13 ml) hasta que el color de la solución se transformó en rojo púrpura. Se le añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina en pequeñas porciones hasta que la solución se transformó en una solución incolora. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Después de precipitar se separó por filtración cloruro de sodio, se añadió 2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxilato de etilo (3,8 g) al filtrado y la mezcla se llevó a reflujo agitando durante 2 horas. Después que el metanol se separó por filtración, el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se separó por filtración un material insoluble y el filtrado se concentró. El residuo se sometió a una cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo (9:1) como disolvente de desarrollo. Se recogió el eluato que contenía el isómero sin y se concentró dando 2-metoxiimino-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (2,8 g).

25 Espectro I.R. (Nujol)

1725  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm 6,76 (1H, s)

4,44 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )

4,04 (3H, s)

3,04 (3H, s)

1,37 (3H, t, J=7Hz)

2) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 4-1). 2-metoxiimi  
5 n-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm : 6,72 (1H, s)

10 5,91 (2H, s ancho)

4,38 (2H, q, J=7Hz)

4,03 (3H, s)

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

#### Preparación 5

15 1) Se añadió el indicador fenolftaleína (3 gotas)  
a una solución de clorhidrato de O-alil-hidroxilamina (0,84  
g) en metanol anhidro (10 ml). A la solución se añadió go-  
ta a gota con agitación a temperatura ambiente una solución  
20 1N en metanol de metóxido de sodio (6 ml) hasta que el co-  
lor de la solución cambió a rosa pálido. Se le añadió en  
pequeñas porciones clorhidrato de O-alilhidroxilamina hasta  
que la solución cambió a una solución incolora. La mezcla  
se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Des-  
pués de precipitar el cloruro de sodio, se separó por fil-  
25 tración, se añadió al filtrado ácido 2-(2-t-pentiloxicarbo-  
nilamino-1,3-tiazol-4-il)glioxílico (2,0 g) y la mezcla se  
agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Después  
se separó por destilación el metanol a baja temperatura,  
el residuo se disolvió en una solución acuosa 1N de hidró-  
30 xido de sodio. La solución se lavó con éter y se añadió

acetato de etilo. La mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido fosfórico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó por destilación el acetato de etilo y el residuo se lavó con éter diisopropílico, se recogió por filtración y se secó dando ácido 2-aliloxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,62 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1712  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,40 (1H, s)

6,24-5,76 (1H, m)

5,26 (2H, dd, J=9, 10Hz)

4,65 (2H, d, J=5Hz)

1,78 (2H, q, J=8Hz)

1,44 (6H, s)

0,88 (3H, t, J=8Hz)

2) Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 5-1).

(1) Acido 2-metoxiimino-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il) (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1712  $\text{cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ )

ppm 7,40 (1H, s)

3,88 (3H, s)

1,77 (2H, q, J=8Hz)

1,44 (6H, s)

0,88 (3H, t, J=8Hz)

(2) Acido 2-aliloxiimino-2-(2-masilamino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)



5

(3) Acido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1670, 1610, 1585 cm<sup>-1</sup>

Espectro R.M.N. (d<sub>6</sub>-DMSO, δ)

ppm 7,20 (2H, s ancho)

6,85 (1H, s)

3,83 (3H, s)

10

15

20

25

30

10109

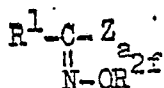
REIVINDICACIONES

5

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

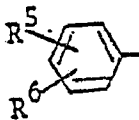
10

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido acético de la fórmula:



15

en la que  $R^1$  es un grupo de la fórmula:



20

en la que  $R^5$  es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, alcoxi inferior o aciloxi y  $R^6$  es hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi, acilamino o di-alcoholo(inferior)-amino; un grupo de la fórmula:

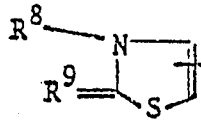


25

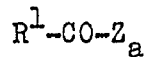
en la que  $R^7$  es amino, amino protegido, hidroxilo o alcoholo inferior; o un grupo de la fórmula:

30

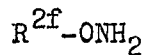
10109



5 en la que  $R^8$  es alcoholo inferior y  $R^9$  es imino, imino protegido u oxo;  $R^{2f}$  es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado alifático que puede tener un sustituyente o sustituyentes adecuados; y  $Z_a$  es carboxi o carboxi protegido; o sales de los mismos, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que  $R^1$  y  $Z_a$  son cada uno como se han definido antes, o sales del mismo, con un compuesto de la fórmula:



en la que  $R^{2f}$  es como se ha definido antes, o una sal del mismo.

2ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ACETICO.

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

Esta Memoria consta de CIENTO CUARENTA Y CINCO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16.OCT.1979

25 P.A.

Oscar de Elzobara  
Por Poderes



30

10109

VAL