

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presentación de la solicitud y según el contenido de la memoria adjunta.

19 ES

15

21

22

NUMERO	480.598
FECHA DE PRESENTACION	16.5.79

10 A1

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
10599/77	14.3.77	G. Bretaña
29245/77	12.7.77	"
42315/77	11.10.77	"
75/78	3.1.78	"

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D501/32; A61M31/545	475.573

67 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ACIDOS 3-CEFEM(O CEFAM)-4-CARBOXILICOS SUSTITUIDOS EN LA POSICION 7"

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

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

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

73 TITULAR (ES)

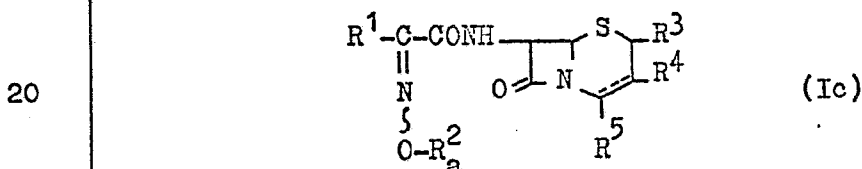
74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 71.918)

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
preparar nuevos compuestos de cefem y cefam. Más particular
mente, se refiere a un procedimiento para la preparación de
ácidos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos sustituidos en la po
5' sición 7, sus sales farmacéuticamente aceptables y los bio-
precursores farmacéuticamente aceptables de los mismos, que
tienen actividades antimicrobianas.

De acuerdo con ello, el objeto de esta invención
se proporciona:

10 Un procedimiento para la preparación de nuevos
ácidos 3-cefem(o cefam)-4-carboxílicos sustituidos en la po
sición 7, sus sales farmacéuticamente aceptables y los bio-
precursores farmacéuticamente aceptables de las mismas, que
exhiben actividades antimicrobianas excelentes contra una
15 gran diversidad de microorganismos patógenos que incluyen
bacterias Gram-negativas y Gram-positivas.

Los compuestos de cefem y cefam proporcionados por
esta invención se pueden representar por la fórmula (Ic):



donde R¹ es tiadiazolilo, tiazolilo de la fórmula:

$\text{R}^6 \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ en la que R⁶ es amino o amino protegido, o halo
acetilo;

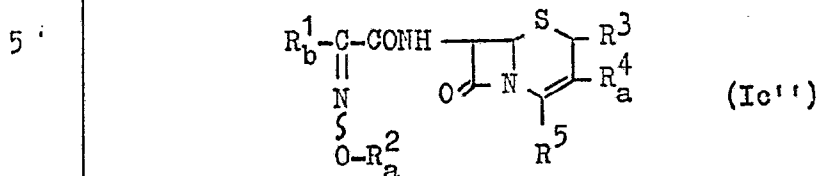
25 R_a² es un resto de hidrocarburo alifático que pue-
de estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esteri-
ficado;

R³ es hidrógeno o alcohol inferior;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alcohol inferior o un
grupo de la fórmula: -O-R⁷ en la que R⁷ es hidrógeno, alco-

1 ne arriba.

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

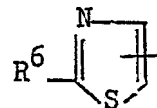


donde R_b^1 es haloacetilo,

10 R_a^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la fórmula: $-O-R^7$, en la que R^7 es alcoholo inferior, y

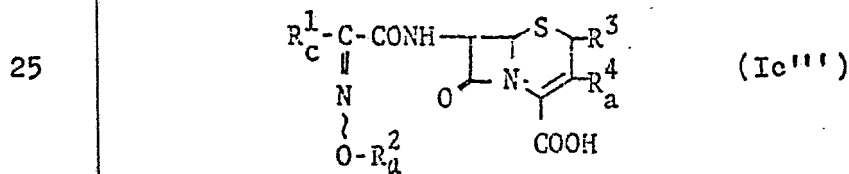
R^3 , R^5 y R_a^2 son cada uno de ellos como se define arriba.

15 Y adicionalmente, debe observarse que el compuesto (Ic') en el que R_a^1 es tiazolilo de la fórmula:

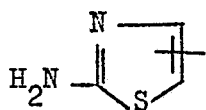


20 en la que R^6 es amino protegido, R^4 es un grupo de la fórmula: $-O-R^7$ en la que R^7 es hidrógeno o acilo y/o R^5 es carboxi funcionalmente modificado es también útil como compuesto intermedio para preparar el compuesto más activo como se explica más adelante.

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



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

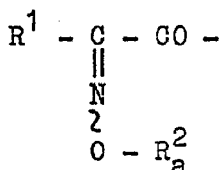


y R_a^2 , R^3 y R_a^4 son cada uno de ellos como

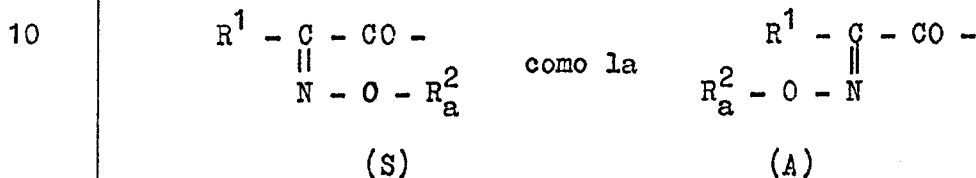
1 se ha definido arriba.

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

5 a) Estructura parcial de la fórmula:



tiene por objeto significar tanto la fórmula geométrica:

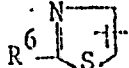


15 Se hace referencia a la geometría de la fórmula (S) como "sin", y se hace referencia a la otra fórmula (A) como "anti".


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

Desde el punto de vista de la relación estructura-actividad, debe observarse que un isómero sin del compuesto (I') tiende a exhibir una actividad antimicrobiana mucho mayor que el correspondiente isómero anti, y de acuerdo con ello el isómero sin es un agente antimicrobiano más preferible que el correspondiente isómero anti en cuanto a su valor profiláctico y terapéutico.

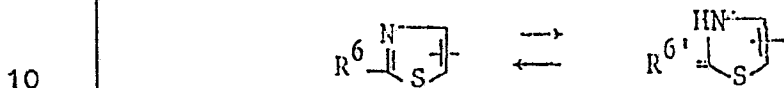
30 b) Es bien sabido que el grupo tiazolilo de la
09109

1 fórmula: R^6  (donde R^6 es como se define arriba) se

encuentra en relación tautómera con un grupo tiazolinilo de

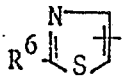
5 la fórmula: $R^{6'}$  (donde $R^{6'}$ es imino o imino protegido).

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



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

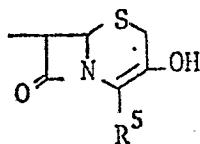
De acuerdo con ello, debe entenderse que ambos grupos citados son sustancialmente iguales, y los tautómeros constituidos por tales grupos se consideran como los mismos compuestos, especialmente en la química de la fabricación. Por esta razón, las dos formas tautómeras de los compuestos que tienen tales grupos en su molécula se incluyen dentro del alcance de esta invención y se designan incluso con una sola expresión, "tiazolilo", y se representan por

20 la fórmula: R^6  (en la que R^6 es como se define

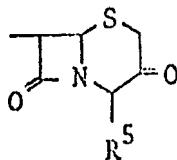
arriba), únicamente por razones de comodidad, a lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones de la misma.

25

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



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



5 a cada uno de los cuales se hace referencia como el tautóme
ro enólico o cetónico, y que el tautómero enólico es usual-
mente la forma estabilizada.

10 De acuerdo con ello, los dos compuestos que tie-
nen tales estructuras tautómeras se incluyen dentro del mis-
mo alcance del compuesto, y por esta razón, la estructura y
la nomenclatura de tales tautómeros se expresan indistinta-
mente con una sola expresión del tautómero enólico estabili-
zado, esto es, del compuesto de 3-hidroxi-3-cefam, a lo lar-
15 go de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones de
la misma.

20 En lo que antecede y en las descripciones subsi-
guientes de esta memoria descriptiva, los ejemplos adecua-
dos y la ilustración de las diversas definiciones que esta
invención se propone incluir dentro del alcance de la mis-
ma, se explican en detalle como sigue.

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

25 "Tiadiazolilo", para R¹, puede ser 1,2,3-tiadiazol-
lilo (p. ej. 1,2,3-tiadiazol-4-ilo o 1,2,3-tiadiazol-5-ilo),
1,3,4-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo, preferiblemente
1,2,3-tiadiazolilo, y más preferiblemente, 1,2,3-tiadiazol-
-4-ilo.

30 "Resto de hidrocarburo alifático", para R², puede

1 incluir un radical monovalente de un hidrocarburo alifático saturado o insaturado, y recto, ramificado o cíclico, y particularmente puede incluir alcoholo, alquenilo, alquinilo, cicloalcoholo y análogos, cuyos detalles se explican más
5 adelante.

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

"Alquenilo" puede incluir un resto de un alqueno recto o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente alquenilo inferior tal como vinilo, alilo,
15 1-propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo, y análogos, y más preferiblemente aquellos que tienen hasta 4 átomos de carbono.

"Alquinilo" puede incluir un resto de un alquino recto o ramificado que tiene hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente alquinilo inferior tal como etinilo, propargilo, 1-propinilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentinilo,
20 3-pentinilo, 2-pentinilo, 1-pentinilo, 5-hexinilo, y análogos, y más preferiblemente aquellos que tienen hasta 4 átomos de carbono.

"Cicloalcoholo" puede incluir un resto de un cicloalcano que tiene hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente cicloalcoholo inferior tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y más preferiblemente ciclohexilo.
30

1 Estos restos de hidrocarburos alifáticos pueden
estar sustituidos con uno o varios átomos de halógeno, o
con uno o varios grupos carboxi o carboxi esterificado. De
5 acuerdo con ello, "resto de hidrocarburo alifático sustitui-
do con átomo(s) de halógeno, grupo(s) carboxi o grupo(s)
carboxi esterificados" puede expresarse también alternativa-
mente como "resto de hidrocarburo alifático sustituido con
halógeno", "resto de hidrocarburo alifático sustituido con
10 carboxi" y "resto de hidrocarburo alifático sustituido con
carboxi esterificado", respectivamente, los cuales pueden
incluir más particularmente halo-alcoholo, alqueni-
nilo y cicloalcoholo; carboxi-alcoholo, alqueni-
nilo y cicloalcoholo; y carboxi esterificado-alcoholo, alque-
nilo, alquinilo y cicloalcoholo, respectivamente.

15 Ejemplos adecuados del "halógeno" pueden incluir
cloro, bromo, yodo y flúor; ejemplos adecuados del "carboxi
esterificado" pueden ser alcóxicarbonilo o análogos; y ejem-
plos preferidos del "alcoholo", "alqueni-
nilo", "alquinilo", "cicloalcoholo" y del resto alcoholo del "alcóxicarbonilo"
20 son los correspondientes restos "inferiores" que se han men-
cionado arriba.

 Ejemplos preferidos del "halo-alcoholo, alqueni-
nilo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser clorometilo, bro-
mometilo, yodometilo, fluorometilo, triclorometilo, trifluo-
25 rometilo, 2-cloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 2,2,2-trifluoro-
etilo, 3-cloropropilo, 4-yodobutilo, 5-fluoropentilo, 6-bro-
mohexilo, 3-fluoroalilo, 3-cloropropargilo, 4-fluorociclohe-
xilo, o análogos.

 Ejemplos preferidos del "carboxi-alcoholo, alque-
nilo, alquinilo y cicloalcoholo" pueden ser carboximetilo,

1 1-carboxietilo, 2-carboxietilo, 1-carboxipropilo, 3-carboxi
propilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexi-
lo, 1-carboxiisopropilo, 1-etil-1-carboxietilo, 2-metil-2-
5 -carboxipropilo, 3-carboxialilo, 3-carboxipropargilo, 4-car-
boxiciclohexilo, o análogos.

Ejemplos preferidos del "carboxi esterificado-al-
cohilo, alquenilo, alquinilo y cicloalcohilo" pueden ser al
coxi inferior-carbonilo-alcohilo inferior (p. ej. metoxicar-
bonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, propoxycarbonilmetilo,
10 terc.butoxycarbonilmetilo, 2-etoxycarboniletilo, 2-etoxycar-
bonilpropilo, 4-etoxycarbonilbutilo, 1-terc.butoxycarbonil-
ixopropilo, 1-terc.butoxycarbonil-1-metilpropilo, 4-terc.bu-
toxicarbonilbutilo, 5-ter.butoxycarbonilpentilo, 6-butoxi-
carbonilhexilo, etc.), alcoxi inferior-carbonil-alquenilo
15 inferior (p. ej. 3-metoxycarbonilalilo, etc.), alcoxi infe-
rior-carbonil-alquinilo inferior (p. ej. 3-metoxycarbonil-
propargilo, etc.), alcoxi inferior-carbonil-cicloalcohilo
inferior (p. ej. 4-metoxycarbonil-ciclohexilo, etc.) o aná-
logos, y más preferiblemente alcoxi inferior-carbonilmetilo
20 como se ha ilustrado arriba.

"Alcohilo inferior" para R^3 , R^4 y R^7 hace referen-
cia a aquellos que se han citado como ejemplos en el térmi-
no del resto de hidrocarburo alifático para R_a^2 , y preferi-
blemente pueden ser aquellos que tienen hasta 4 átomos de
25 carbono, y más preferiblemente metilo.

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

"Acilo" para R^7 puede ser alcanóilo inferior (p.
ej. formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo,
30 isovalerilo, pivalóilo, etc.), aroílo (p. ej. benzoílo,

1 etc.), alcanosulfonilo inferior (p. ej. mesilo, etanosulfo-
nilo, 1-metiletanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfo-
nilo, etc.), arenosulfonilo (p. ej. bencenosulfonilo, tosi-
lo, etc.) o análogos.

5 "Grupo protector" en el "amino protegido" para R⁶
puede ser el grupo protector en N convencional tal como
aralcohilo inferior (p. ej. bencilo, benzhidrilo, tritilo,
4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, etc.), haloalcohilo
inferior (p. ej. triclorometilo, tricloroetilo, trifluorome-
10 tilo, etc.), tetrahidropiraniilo, feniltio sustituido, alco-
hilideno sustituido, aralcohilideno sustituido, cicloalcohi-
lideno sustituido, acilo, o análogos.

Acilo adecuado para el grupo protector puede ser
alcanoilo inferior sustituido o insustituido (p. ej. formi-
15 lo, acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.), alcoxi-
carbonilo inferior sustituido o insustituido (p. ej. metoxi-
carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropile-
toxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc.-
butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc.-pentiloxicarboni-
20 lo, hexiloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, 2-piridilme-
toxicarbonilo, etc.), aralcoxi inferior-carbonilo sustitui-
do o insustituido (p. ej. benciloxicarbonilo, benzhidriloxi-
carbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, etc.) cicloalcoxi in-
ferior-carbonilo (p. ej. ciclopentiloxicarbonilo, ciclohe-
25 xiloxicarbonilo, etc.), 8-quinoliloxicarbonilo, succinilo,
ftaloilo, o análogos.

Y adicionalmente, el producto de reacción de un
silano, o de un compuesto de boro, aluminio o fósforo con
el grupo amino puede incluirse también en el grupo protec-
tor. Ejemplos adecuados de tales compuestos pueden ser clo-

1 -ruro de trimetilsililo, cloruro de trimetoxisililo, tricloruro de boro, dicloruro de butoxiboro, tricloruro de aluminio, cloruro de dietoxi-aluminio, dibromuro de fósforo, dibromuro de fenil-fósforo, o análogos.

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

Ejemplos adecuados del éster pueden ser alcoholéster (p. ej. éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster terc.butílico, éster pentílico, éster terc.pentílico, éster hexílico, éster heptílico, éster octílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc.);

alqueniléster (p. ej. éster vinílico, éster alílico, etc.);

15 alquiniléster (p. ej. éster etínico, éster propínico, etc.);

alcoxilalcoholéster (p. ej. éster metoximetílico, éster etoximetílico, éster isopropoximetílico, éster 1-metoxietílico, éster 1-etoxietílico, etc.);

20 alcoholalcoholéster (p. ej. éster metiltiomético, éster etiltiomético, éster etiltioético, éster isopropiltiomético, etc.);

haloalcoholéster (p. ej. éster 2-yodoético, éster 2,2,2-tricloroético, etc.);

25 alcanoiloxialcoholéster (p. ej. éster acetoximético, éster propioniloximético, éster butiriloximético, éster valeriloximético, éster pivaloiloximético, éster hexanoiloximético, éster 2-acetoxietílico, éster 2-propioniloxietílico, éster palmitoiloximético, etc.);

alcanosulfonilalcoholéster (p. ej. éster mesilme-

1. - tílico, éster 2-mesiletílico, etc.);

aralcoholéster sustituido o insustituido (p. ej. éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster tritílico, éster benzhidrónico, éster bis(metoxifenil)metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxi-3,5-di-terc.butilbencílico, etc.);

5' ariléster sustituido o insustituido (p. ej. éster fenílico, éster tolílico, éster terc.butilfenílico, éster xilílico, éster mesitílico, éster cumenílico, éster salicílico, etc.);

10 un éster con un compuesto de sililo tal como un compuesto de trialcohilsililo, compuesto de dialcoholalcoxisililo o trialcoxisililo, por ejemplo, trialcohilsililéster (p. ej. éster trimetilsilílico, éster trietilsilílico, etc.), dialcoholalcoxisililéster (p. ej. éster dimetilmetoxisilílico, éster dimetiletoxisilílico, éster dietilmetoxisilílico, etc.) o trialcoxisililéster (p. ej. éster trimetoxisilílico, éster trietoxisilílico, etc.) o análogos.

20 Con relación a los términos "amino protegido" para R^6 y "carboxi funcionalmente modificado" para R^5 , debe entenderse que estos grupos incorporan su significado no sólo en la fabricación sintética del compuesto buscado como objetivo por procedimiento(s) químico(s), sino también en las propiedades fisiológicas y farmacéuticas del compuesto objetivo per se.

25 Es decir que, en el significado de la fabricación sintética, el grupo amino libre para R^6 y/o el grupo carboxi libre para R^5 se pueden transformar en el "amino protegido" y/o "carboxi funcionalmente modificado" como se han mencionado arriba antes de llevar a cabo el o los procedimien-

1 -tos para prevenir cualquier posible reacción o reacciones
secundarias indeseadas, y el "amino protegido" y/o "carboxi
funcionalmente modificado" en el compuesto resultante pueden
transformarse en el grupo amino libre y/o grupo carboxi li-
5 bre después de llevarse a cabo la reacción. Esto resultará
evidente a partir de la explicación de los procedimientos
en lo que sigue.

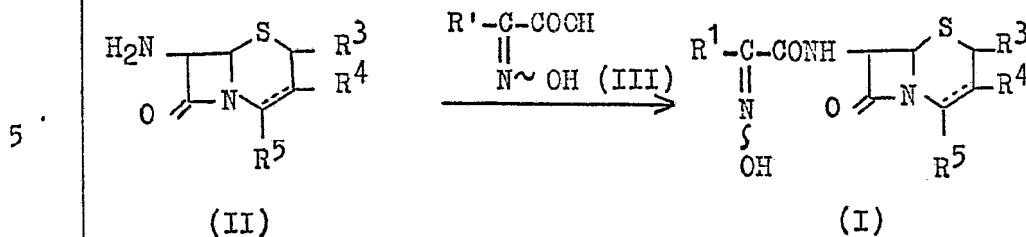
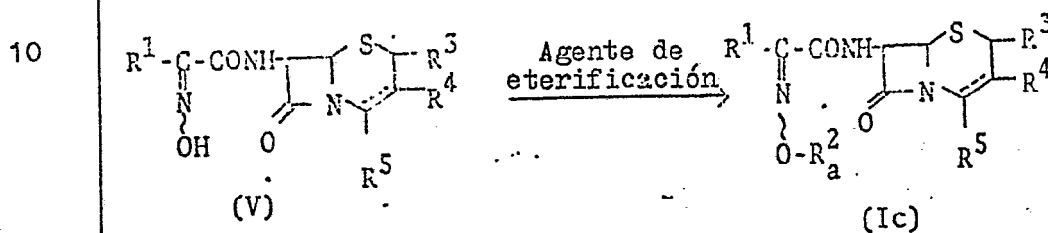
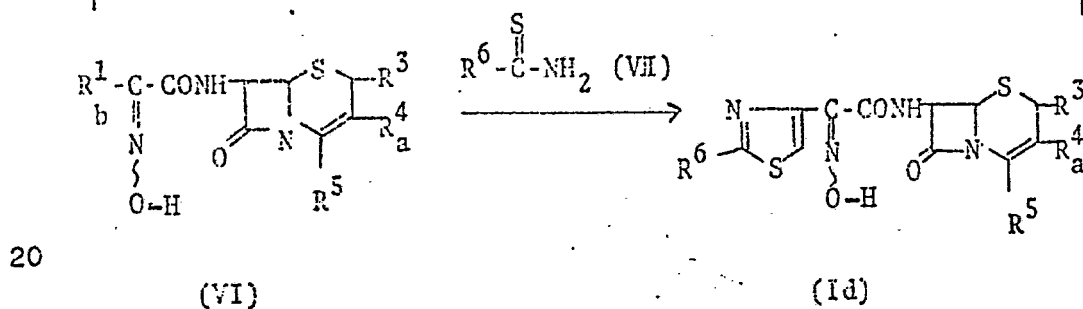
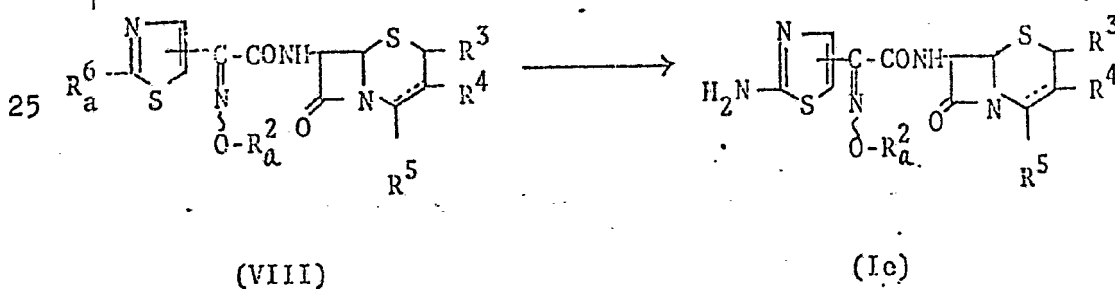
Por otra parte, en el significado de las propieda-
des fisiológicas y farmacéuticas del compuesto objetivo, el
10 compuesto que lleva el grupo "amino protegido" y/o el grupo
"carboxi funcionalmente modificado" se utiliza opcionalmen-
te para mejorar las propiedades tales como solubilidad, es-
tabilidad, susceptibilidad de absorción, y toxicidad del
compuesto objetivo particularmente activo que lleva el gru-
15 po amino y/o carboxi libre.

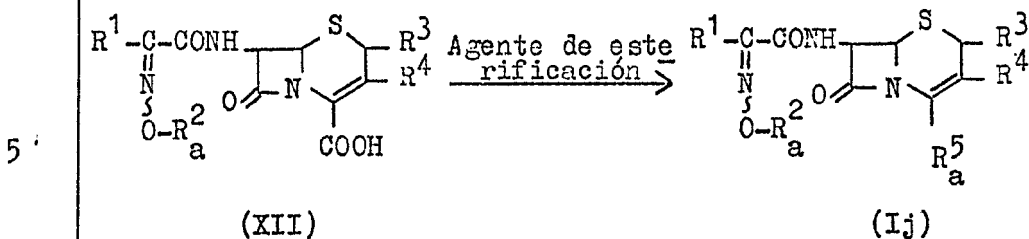
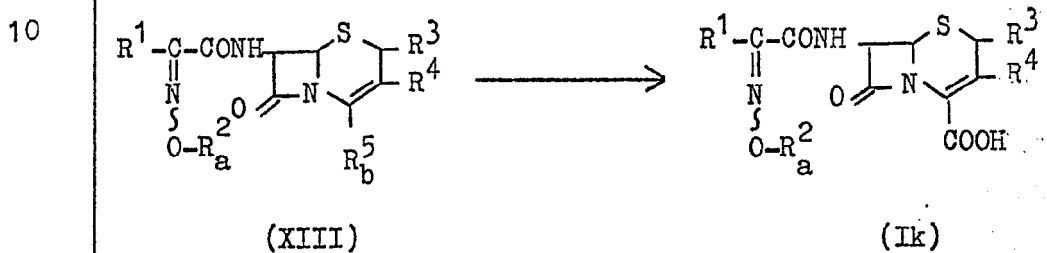
Una "sal farmacéuticamente aceptable" adecuada
del compuesto objetivo (Ic') puede ser una sal no tóxica
convencional, y puede incluir una sal con una base o ácido
inorgánicos, por ejemplo, una sal metálica tal como una sal
20 de metal alcalino (p. ej. sal de sodio, sal de potasio,
etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (p. ej. sal de cal-
cio, sal de magnesio, etc.), sal de amonio, una sal de áci-
do inorgánico (p. ej. clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fos-
fato, carbonato, bicarbonato, etc.), una sal con una base o
25 ácido orgánicos, por ejemplo, una sal de amina (p. ej. sal
de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal
de procaína, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal
de N,N'-dibenciletildiamina, sal de N-metilglucamina, sal
de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidro-
30 ximetilamino)metano, sal de fenetilbencilamina, etc.), una

1 sal de ácido orgánico carboxílico o sulfónico (p. ej. aceta
to, maleato, lactato, tartrato, mesilato, bencenosulfonato,
tosilato, etc.), una sal de aminoácido básica o ácida (p.
ej. sal de arginina, sal de ácido aspártico, sal de ácido
5 glutámico, sal de lisina, sal de serina, etc.) y análogas.

Es bien sabido en el campo farmacéutico que el me
dicamento activo, cuando tiene cualquier propiedad fisioló
gica o farmacéutica indeseada tal como solubilidad, estabi
lidad, susceptibilidad de absorción, etc., se convierte en
10 un derivado modificado del mismo para mejorar tales propie
dades indeseadas, y posteriormente dicho derivado, después
de ser administrado a un paciente, exhibe la eficacia acti
va por convertirse en el cuerpo en el medicamento original.
En este sentido, el término "bioprecursor farmacéuticamente
15 aceptable" utilizado a lo largo de esta memoria descriptiva
y de las reivindicaciones de la misma, debe entenderse que
significa fundamentalmente la totalidad de los derivados mo
dificados, que tienen fórmulas estructurales diferentes de
las de los compuestos activos de esta invención, pero que
20 se convierten en el cuerpo en los compuestos activos de es
ta invención una vez administrados, y significa también los
derivados que algunas veces se producen fisiológicamente a
partir de los compuestos de esta invención en el cuerpo y
exhiben eficacia antimicrobiana.

25 Los compuestos objetos (Ic) de esta invención se
pueden preparar por los procedimientos C, E, J y K y el com
puesto de partida (V) puede prepararse por los procedimien
tos A y D.

1 Procedimiento A: Acilación en N.10 Procedimiento C: Esterificación.15 Procedimiento D: Formación del anillo de tiazol.25 Procedimiento E: Eliminación del grupo protector de amino.

1 Procedimiento J: Esterificación10 Procedimiento K: Formación de carboxi

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

20 Los procedimientos anteriores se explicarán en detalle en lo que sigue.

Procedimiento A: Acilación en N

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

El compuesto de partida (III) incluye tanto com-

1 -puestos conocidos como compuestos nuevos, y el nuevo compuesto (III) se puede preparar de acuerdo con los métodos que se explican más adelante en esta memoria descriptiva.

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

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

25 Un derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi del compuesto (III) puede incluir, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y análogos, y preferiblemente un haluro de ácido tal como un cloruro de ácido o un bromuro de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fos

1 fórico sustituido (p. ej. ácido dialcohilfosfórico, ácido
fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfó
rico, ácido fosfórico halogenado, etc.), ácido dialcohilfos
5 foroso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúri-
co, ácido alcoholcarbónico, un ácido carboxílico alifático
(p. ej. ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoi
co, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, etc.), un
ácido carboxílico aromático (p. ej. ácido benzoico, etc.);
un anhídrido de ácido simétrico; una amida de ácido activa-
10 da con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dime-
tilpirazol, triazol o tetrazol; un éster activado (p. ej.
éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetilami
nometílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-ni-
trofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofení-
15 lico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster
fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofeníli
co, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster
piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster
8-quinolílico, un éster con un compuesto hidroxilado en N
20 tal como N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-pirido-
na, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-ben-
zotriazol, 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc.), y análogos.

Los derivados reactivos adecuados de los compues-
tos (II) y (III) se pueden seleccionar opcionalmente a par-
tir de lo anterior de acuerdo con la clase de compuestos
25 (II) y (III) que se utilicen en la práctica, y con las con-
diciones de reacción.

Una sal adecuada del compuesto (III) puede in-
cluir una sal con una base inorgánica tal como una sal de
metal alcalino (p. ej. sal de sodio, sal de potasio, etc.)

1 y una sal de metal alcalinotérreo (p. ej. sal de calcio,
sal de magnesio, etc.), una sal con una base orgánica tal
como una amina terciaria (p. ej. sal de trimetilamina, sal
de trietilamina, sal de N,N-dimetilanilina, sal de piridi-
5 na, etc.), una sal con un ácido inorgánico (p. ej. clorhi-
drato, bromhidrato, etc.), y análogos.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un di-
solvente convencional tal como agua, acetona, dioxano, aceto-
nitrilo, cloroformo, benceno, cloruro de metileno, cloruro
10 de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetil-
formamida, piridina o cualquier otro disolvente que no in-
fluya desfavorablemente en la reacción, o una mezcla opcio-
nal de los mismos.

15 Cuando el agente de acilación (III) se utiliza en
una forma de ácido libre o sal en esta reacción, la reac-
ción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un
agente de condensación tal como un compuesto de carbodiimi-
da (p. ej. N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-
-morfolinoetilcarbodiimida, n-ciclohexil-N'-(4-dietilamino-
20 ciclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-di-
sopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(4-dimetilaminopropil)carbo-
diimida, etc.), un compuesto de bisimidazol (p. ej. N,N'-
-carbonilbis(2-metilimidazol), etc.), un compuesto de tipo
imina (p. ej. pentametilencetona-N-ciclohexilimina, difenil-
25 cetena-N-ciclohexilimina, etc.), un compuesto de éter olefí-
nico o acetilénico (p. ej. etoxiacetileno, éter β -clorovi-
niletílico, etc.), 1-(4-clorobencenosulfonilo)-6-cloro-
-1H-benzotriazol, sal de N-etilbenzisoaxazolio, N-etil-5-fe-
nilisoxazolio-3'-sulfonato, un compuesto de fósforo (p. ej.
30 ácido polifosfórico, fosfito de trialcoholo, polifosfato de

1 etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclорuro de fósforo,
triclорuro de fósforo, clorofosfito de dietilo, clorofosfi-
to de ortofenileno, etc.), cloruro de tionilo, cloruro de
5 oxalilo, reactivo de Vilsmeier preparado por la reacción de
dimetilformamida con cloruro de tionilo, oxiclорuro de fós-
foro, fosgeno o análogos.

Con respecto a la geometría del compuesto (I) pro-
ducido por este procedimiento, debe indicarse que parece
existir estereoselectividad entre los isómeros sin y anti,
10 como se explica en lo que sigue.

En el caso de que la reacción se conduzca hacien-
do reaccionar un compuesto (II) o su derivado reactivo en
el grupo amino o una sal del mismo con un compuesto (III)
en presencia de un agente de condensación, por ejemplo pen-
tacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, etc., tiende a
15 producirse un isómero anti del compuesto (I) como el produc-
to dominante y el correspondiente isómero sin del mismo ape-
nas puede aislarse a partir del producto de reacción aun
cuando se utilice un isómero sin del agente de acilación de
oximino (III). Puede comprenderse que la tendencia de una
20 tal isomerización en la reacción conducida por el método
que se ha explicado arriba es debida al hecho de que el isó-
mero sin, menos estable, tiende a isomerizarse parcial o to-
talmente en el correspondiente isómero anti, más estable,
25 en el curso de tal reacción, por ejemplo, en la etapa deno-
minada de activación del agente de acilación de oximino
(III) de tal manera que puede aislarse el isómero más esta-
ble, es decir, el isómero anti del compuesto (I) como pro-
ducto de la reacción.

De acuerdo con ello, con objeto de obtener un isó

1 -mero sin del compuesto (I) selectivamente y con rendimiento
elevado, es preferible utilizar un isómero sin del agente
de acilación (III), y conducir la reacción en condiciones
de reacción seleccionadas. Es decir, que puede obtenerse un
5 isómero sin del compuesto (I) selectivamente y con alto ren-
dimiento conduciendo la reacción de un compuesto (II) con
un isómero sin del agente de acilación (III), por ejemplo,
en presencia de un reactivo de Vilsmeier como se ha mencio-
nado arriba y en condiciones aproximadamente neutras.

10 El compuesto objetivo (Ic) y las sales del mismo
pueden utilizarse también como material de partida en los
procedimientos siguientes.

Procedimiento C: Eterificación

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

Ejemplos adecuados del agente de eterificación
pueden incluir un agente de alcoholación convencional tal
como sulfato de dialcoholo (p. ej. sulfato de dimetilo, sul-
20 fato de dietilo, etc.), diazoalcano (p. ej. diazometano,
diazoetano, etc.), haluro de alcoholo (p. ej. yoduro de me-
tilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, etc.), sulfonato
de alcoholo (p. ej. tosilato de metilo, etc.), el correspon-
diente agente de alquenilación, alquinilación o cicloalcohi-
25 lación, en el que el resto de hidrocarburo alifático puede
estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterifica-
do, por ejemplo, haluro de alquenilo (p. ej. yoduro de ali-
lo, etc.), haluro de alquinilo (p. ej. bromuro de propargi-
lo, etc.), haluro de cicloalcoholo (p. ej. bromuro de ciclo-
30 hexilo, etc.), haluro de alcoxi inferior-carbonilalcoholo

1 (p. ej. yoduro de etoxicarbonilmetilo, etc.), y análogos.

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

10 En el caso de que se utilice el otro agente de eterificación, la reacción se conduce usualmente en un disolvente tal como agua, acetona, etanol, éter dietílico, dimetilformamida o cualquier otro disolvente que no influya desfavorablemente en la reacción dentro de un intervalo de temperatura que va desde el enfriamiento hasta el calentamiento, preferiblemente en presencia de una base tal como
15 una base inorgánica u orgánica, como ejemplos de las cuales se hace referencia a las utilizadas para la hidrólisis básica en el procedimiento E que se ilustra más adelante.

20 Este procedimiento es un procedimiento alternativo para preparar el compuesto (Ic) en el que R^1 es el grupo haloacetilo, y adicionalmente este procedimiento es particularmente preferible y ventajoso para preparar el compuesto (Ic) en el que R^1 es haloacetilo y R_a^2 es alcohilo inferior, alquenilo inferior o alquinilo inferior sustituidos o insus
25 tituidos, más preferiblemente alcohilo inferior.

Procedimiento D: Formación del anillo de tiazol

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

El compuesto de partida (VI) puede prepararse por

1 el procedimiento anterior A.

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

Procedimiento E: Eliminación del grupo protector de amino

10 Pueden prepararse un compuesto (Ie) y su sal como tiendo un compuesto (VIII) o su sal a reacción de eliminación del grupo protector en el grupo amino protegido para R_a^6 .

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

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

Entre estos métodos, la hidrólisis en que se utiliza un ácido es uno de los métodos comunes y preferibles para eliminar el grupo protector tal como un grupo acilo, por ejemplo, alcanóilo inferior sustituido o insustituido, alcoxycarbonilo inferior sustituido o insustituido, aralcoxi inferior-carbonilo sustituido o insustituido, cicloalcoxycarbonilo inferior, feniltio sustituido, alcoholideno sustituido, aralcoholideno sustituido, cicloalcoholideno sustituido o análogos, como ejemplos particulares de los cuales pueden citarse los indicados como ilustración para el grupo

1 protector en N, respectivamente.

Un ácido adecuado para ser utilizado en esta hidrólisis ácida puede incluir un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico, resina cambiadora de catión, y análogos. Un ácido preferible es aquel que puede separarse fácilmente del producto de la reacción por un método convencional tal como neutralización o destilación o presión reducida, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o análogos. El ácido adecuado para la reacción puede seleccionarse considerando las propiedades químicas del compuesto de partida y del producto así como la clase del grupo protector a eliminar. La hidrólisis ácida puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un disolvente. Un disolvente adecuado puede ser un disolvente orgánico convencional, agua o una mezcla de ellos, que no influya desfavorablemente en esta reacción. Particularmente, cuando la hidrólisis se conduce con ácido trifluoroacético, la reacción se puede acelerar por adición de anisol.

La hidrólisis en que se utiliza una base puede aplicarse para eliminar el grupo protector tal como un grupo acilo, preferiblemente, por ejemplo, haloalcanoílo (p. ej. trifluoroacetilo, etc.) y análogos. Una base adecuada puede incluir, por ejemplo, una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino (p. ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidróxido de metal alcalinotérrico (p. ej. hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, etc.), carbonato de metal alcalino (p. ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), carbonato de metal alcali

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

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

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

Y adicionalmente, el grupo protector tal como haloalcoxi inferior-carbonilo o 8-quinoliloxicarbonilo puede

1 eliminarse por tratamiento con un metal pesado tal como cobre, zinc o análogos.

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

10 El procedimiento incluye dentro de su alcance aquellos casos en que el carboxi funcionalmente modificado para R^5 se transforma simultáneamente en el grupo carboxi libre en el curso de la reacción anterior o en el post-tratamiento.

15 En cuanto a este procedimiento, debe entenderse que el propósito de dicho procedimiento estriba en proporcionar el compuesto generalmente más activo (I') en el que R_a^1 es aminotiazolilo por eliminación del grupo protector en el grupo amino protegido del compuesto (VIII) preparado por los otros procedimientos que se han mencionado arriba o que se mencionan más adelante.

Procedimiento J: Esterificación

25 Este procedimiento consiste en proporcionar un compuesto éster (Ij) y su sal para mejorar las propiedades químicas, fisiológicas y/o farmacéuticas del correspondiente compuesto de carboxilo libre (XII), que corresponde al compuesto de 3-cefem (I) en el que R^5 es carboxi, o su sal.

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

1 -terificación.

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

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

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

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

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

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

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

5 Una sal preferible del compuesto hidroxilado puede ser una sal de metal alcalino tal como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio o análogas.

Un diazoalcano y un diazoaralcano preferibles pueden ser diazometano, diazoetano, diazopropano, difenildiazometano, o análogos.

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

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

20 En el caso de la preparación de un ariléster sustituido o insustituido (Ij), particularmente de un éster fenílico sustituido o insustituido, esta reacción debe conducirse haciendo reaccionar a) un compuesto (XII) o su sal con fenol o su sal en presencia de un agente de condensación como se ha ilustrado en el procedimiento A anterior, o b) un derivado reactivo del compuesto (XII), preferiblemente un anhídrido de ácido mixto del compuesto (XII) con fenol o su sal en presencia de una base.

25 En el caso de que se utilice como material de partida en esta reacción un compuesto (XII), en la que R_a^2 es

1 un resto de hidrocarburo alifático sustituido con carboxi,
dicho grupo carboxi puede esterificarse también de acuerdo
con el reactivo y las condiciones de reacción, y este modo
de la reacción se incluye dentro del alcance de este proce-
5 dimiento.

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

Procedimiento K: Formación del grupo carboxi

Este procedimiento tiene por objeto proporcionar
15 un compuesto de carboxi libre (Ik) o su sal, especialmente
el compuesto (Ik) en el que R¹ es tiadiazolilo o tiazolilo

de la fórmula: $\text{R}^6 \begin{array}{c} \text{N} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ en la que R⁶ es como se define

20 arriba y R_a² es como se define arriba, que generalmente exhi-
be actividades antimicrobianas superiores cuando se compara
con el correspondiente compuesto de carboxilo funcionalmen-
te modificado (XIII).

De acuerdo con ello, el significado del carboxi
funcionalmente modificado en el compuesto (XIII) reside en
25 una fabricación fundamentalmente sintética por procedimien-
to(s) químico(s) como se ilustra anteriormente en esta memo-
ria.

Este procedimiento se lleva a cabo por transforma-
ción del grupo carboxi funcionalmente modificado del com-
puesto de partida (XIII) en grupo carboxi libre, y el carbo

1 xi funcionalmente modificado preferido para R_D^5 en el compuesto (XIII) puede ser un grupo carboxi esterificado como se ilustra para R^5 del compuesto (I).

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

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

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

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

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

25 Se encuentra frecuentemente que una tal esterasa existe ampliamente, por ejemplo, en diversas clases de microorganismos, los cuales pueden aislarse fácilmente a partir de una muestra de suelo y otras fuentes por medios convencionales, y adicionalmente se pueden seleccionar fácilmente a partir de los cultivos almacenados asequibles en instituciones públicas para la recopilación de cultivos ta-

1 les como ATCC (Colección de Cultivos Tipo Americana, Mary-
land, EE.UU.), IAM (Instituto de Microbiología Aplicada,
Universidad de Tokio, Japón), IFO (Instituto de Fermentacio-
5 nes, Osaka, Japón), IID (Instituto para las Enfermedades In-
fecciosas, Universidad de Tokio, Tokio, Japón), CBS (Cen-
traalbureau voor Schimmelcultures, Bearn, Holanda), FERM
(Instituto de Investigación de Fermentaciones, Agencia de
Ciencia y Tecnología Industrial, Chiba, Japón) y NRRL
10 (Northern Utilization Research and Development Division, De-
partamento de Agricultura de los EE.UU., Illinois, EE.UU.),
y análogos.

En cuanto al microorganismo que tiene una activi-
dad de esterasa, se puede citar como ejemplo uno que pertene-
ce al género *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Flavo-*
15 *bacterium*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Microbacte-*
rium, *Escherichia*, *Arthrobacter*, *Azotobacter*, *Alcaligenes*,
Rhizobium, *Brevibacterium*, *Kluyvera*, *Proteus*, *Sarcina*, *Pseu-*
domonas, *Xanthomonas*, *Protaminobacter*, *Comamonas*, y análogos.

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

1 nas trifolii ATCC-12287 o análogos.

En la hidrólisis enzimática, la esterasa puede ser utilizada preferiblemente en forma de un caldo de cultivo obtenido cultivando microorganismos que tienen una actividad de esterasa de una manera adecuada, o de su material transformado.

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

El pH adecuado del medio de cultivo, la temperatura adecuada para el cultivo y el tiempo de cultivo adecuado varían con la clase de los microorganismos a utilizar. Un pH deseable está comprendido usualmente dentro de un intervalo de pH de 5 a 8. La temperatura se selecciona usualmente desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 35°C. El tiempo de cultivo se selecciona usualmente desde 20 ho-

1 ras a 120 horas.

El caldo de cultivo per se así obtenido y su material transformado pueden emplearse para la hidrólisis enzimática de este procedimiento. El "material transformado"

5 del caldo de cultivo significa cualquier preparación que tenga actividad de esterasa, la cual se transforma por medios adecuados convencionalmente para aumentar dicha actividad de esterasa.

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

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

15 (1) células brutas; separadas del caldo de cultivo de maneras convencionales tales como filtración y centrifugación,

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

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

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

30 Cuando la actividad existe principalmente fuera de las células, se puede utilizar por ejemplo la preparación
09109

1 siguiente como material transformado:

(1) un medio sobrenadante o un filtrado; obtenido a partir del caldo de cultivo de un modo convencional, o

5 (2) una solución de enzima; obtenida por purificación o purificación parcial de dicho medio sobrenadante o filtrado de un modo convencional.

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

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

1 intervalo de 0,1 a 100 mg por ml, preferiblemente de 1 a 20 mg por ml.

5 El método de la reducción para este procedimiento puede llevarse a cabo de una manera similar a la del procedimiento 3 anterior.

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

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

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

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

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

30
09109

De acuerdo con los procedimientos antes menciona-

1 dos, se pueden preparar más específicamente los compuestos siguientes:

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

5 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-2,3-dimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)

10 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-tosiloxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

15 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-isopropoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

20 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-isobutiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

25 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

30 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

- 1 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-aliloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 5 . ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-carboximetoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 10 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-(2-cloroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 15 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 20 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-octiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,3,3-trifluoro-2-propeniloxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 25 ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-lauroiloximetoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\sqrt{2}$ -(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 30

- 1 ácido 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiimino-
acetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiimino-
acetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 5 ácido 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxiimi-
noacetamido-7-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- ácido 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-trifluorometoxi-
iminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin);
- los correspondientes derivados modificados funcio-
10 nalmente tales como
- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do-7-3-cefem-4-carboxilato de hexanoilmetilo (isómero sin)
- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do-7-3-cefem-4-carboxilato de pivaloiloximetilo (isómero sin)
- 15 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin)
- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-
do-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-
mero sin)
- 20 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetami-
do-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-
mero sin)
- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-propoxiiminoacetami-
do-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-
25 mero sin)
- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-isobutoxiiminoacetami-
do-7-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-
mero sin);
- las sales correspondientes tales como
- 7- $\overline{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetami-

- 1 do7-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin)
7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxilato de calcio (isómero sin)
7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxilato de magnesio (isómero sin)
- 5 sal de arginina del ácido 7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
sal de lisina del ácido 7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 10 clorhidrato del ácido 7-2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

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

15

1. Actividad antibacteriana in vitro:

(1) Método de ensayo:

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

20

La cantidad tomada con un anillo estándar para cultivos bacteriológicos de la dilución a un volumen 100 veces mayor de un cultivo dejado durante una noche de cada cepa de ensayo en caldo de Tripticasa-soja se vetó sobre agar de infusión de corazón (agar HI) que contenía concentraciones graduales del compuesto de ensayo y se incubó a 37°C durante 20 horas. La concentración inhibidora mínima (MIC) se expresó en microgramos/ml ($\mu\text{g/ml}$).

25

(2) Compuestos de ensayo:

30

09109

- 1 Nº
- 1 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 5 2 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 3 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 4 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 10 5 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-propoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 6 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-butoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 15 7 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-aliloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 8 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propargiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 9 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 20 10 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 11 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 12 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-(2-cloroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)
- 25 13 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

09109 30 25 20 15 10 5 1

(3) Resultados de ensayo:

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

Compuesto nº Cepas de ensayo	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	6,25	0,39	3,13	12,5	1,56	0,78	1,56	1,56
<i>Escherichia coli</i> . NIII JC-2	$\leq 0,025$	0,1	0,05	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,05	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 20	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,1	$\leq 0,025$	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
<i>Proteus mirabilis</i> 18	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$	0,0125	0,1	0,2	$\leq 0,025$	$\leq 0,025$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	0,39	6,25	$\leq 1,56$	6,25	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$	$\leq 1,56$
<i>Serratia marcescens</i> 35	1,56	12,5	0,78	50	3,13	6,25	1,56	3,13

Compuesto nº	9	10	11	12	13
Cepas de ensayo					
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0,39	1,56	0,39	1,56	1,56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3,13	1,56	3,13	0,1	0,2
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	0,39	0,2	0,78	≤ 0,025	≤ 0,025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 20	0,2	0,05	0,39	0,1	0,05
<i>Proteus mirabilis</i> 18	1,56	0,78	1,56	0,2	0,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	3,13	≤ 1,56	≤ 1,56	≤ 1,56	≤ 1,56
<i>Serratia marcescens</i> 35	3,13	12,5	12,5	12,5	6,25

1 2. Efecto protector contra las infecciones experi-
mentales en los ratones:

(1) Método de ensayo:

5 Se utilizaron ratones ICR machos de 4 semanas de
edad, cada uno de los cuales tenía un peso de 18,5-21,5 g,
en grupos de 10 ratones. Se cultivaron las bacterias de en-
sayo durante una noche a 37°C sobre agar de Tripticasa-soja
y se suspendieron después en mucina al 5% para obtener la
suspensión correspondiente a cada clase de células a comba-
10 tir. Se inocularon los ratones con 0,5 ml de la suspensión
por vía intraperitoneal. Se administró subcutáneamente una
solución que contenía cada compuesto de ensayo a los rato-
nes en dosis diversas una hora después de la inoculación.
Se calcularon los valores DE₅₀ a partir del número de rato-
15 nes supervivientes para cada dosis después de cuatro días
de observación.

(2) Compuestos de ensayo:

Nº

1 ... Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoximinoacetami-
20 mido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Referencia: Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoximino-
acetamido $\sqrt{7}$ cefalosporánico (isómero sin)

25

30

09109

(3) Resultados de ensayo:

Bacterias de ensayo	Células inoculadas/ratón	DE ₅₀ (s.c.) (mg/kg)		Cantidad de inoculante	MIC (μ g/ml.)	
		Compuestos de ensayo			1	referencia
		1	referencia			
Escherichia coli 54	$1,1 \times 10^7$	0,95	2,8	10^0 * 1	0,78	3,13
Klebsiella pneumoniae 39	8×10^6	< 0,98	0,995	10^{-2} * 2	0,05	0,1
Proteus rettgeri 24	$9,9 \times 10^6$	0,39	1,171	10^0	1,56	50
Serratia Marcescens 58	$1,2 \times 10^7$	3,562 * 3	31,427 * 3	10^{-2}	$\leq 0,025$	0,1
					25	50
					0,39	1,56

* 1: Cultivo obtenido durante la noche

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

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

1

3. Toxicidad aguda:

(1) Método de ensayo:

Se utilizaron diez ratas macho y 10 ratas hembra, de 6 semanas de edad (cepa JCL-SD) por grupo. Se administró el compuesto de ensayo disuelto en agua destilada subcutánea e intravenosamente a los animales. Estos animales se observaron durante siete días después de la administración de las dosis. Se calcularon los valores DL_{50} a partir del número de animales muertos, por el método Litchfield-Wilcoxon.

10

(2) Compuesto de ensayo:

Acido 7- $\bar{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

(3) Resultados del ensayo:

15

Animal de ensayo	Sexo	DL_{50} (mg/kg)	
		s.c.	i.v.
Rata	Macho	> 8.000	aproximadamente 8.000
	Hembra	> 8.000	> 8.000

20

4. Susceptibilidad de absorción

(1) Método de ensayo:

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

25

30

09109

1

(2) Compuesto de ensayo:

Acido 7- $\bar{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-n-pentiloxiimi-
noacetamido $\bar{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

(3) Resultado de ensayo:

5

La recuperación total en bilis y orina en 24 ho-
ras fue 22,8%.

10

Para administración profiláctica y/o terapéutica,
el compuesto activo (I') de la presente invención se utili-
za en forma de preparación farmacéutica convencional que
contiene dicho compuesto, como ingrediente activo, en mez-
cla con vehículos farmacéuticamente aceptables tales como
un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, que
es adecuado para administración oral, parenteral o externa.
Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida
tal como en cápsulas, tabletas, grageas, ungüentos o su-
positorios, o en forma líquida tal como en solución, suspen-
sión, o emulsión. Si es necesario, pueden incluirse en las
preparaciones anteriores sustancias auxiliares, agentes es-
tabilizadores, agentes humectantes o emulsificantes, tampo-
nes y los otros aditivos usados comúnmente.

15

20

25

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

30

1 Los ejemplos siguientes se dan sólo para explicar el invento con más detalle.

Ejemplo 1

5 (1) Se disolvió 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero sin, 0,8 g) en una solución mixta de metanol (30 ml) y tetrahidrofurano (60 ml). Después de añadir paladio al 10% sobre carbono (0,4 g) a la solución, la mezcla se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión atmosférica. Se separó el catalizador por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de separar la sustancia insoluble de la mezcla por filtración, el filtrado se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se añadió acetato de etilo (70 ml) a la solución, y la mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10% y luego se agitó mediante sacudidas suficientemente. Después de separar la capa de acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) dos veces. La capa de acetato de etilo y los extractos se reunieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y luego se concentraron a presión reducida para dar ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,48 g), p.f. 165 a 174°C (descomposición).

I.R.) Nujol : 3250, 1780, 1730, 1690, 1560,
máx. 1550 cm⁻¹

1 R.M.N. δ_{ppm} (SODM- d_6) : 3,57 (2H, s ancho),
 3,91 (3H, s), 5,30 (1H, d, J=5Hz),
 5,88 (1H, dd, J=5,8Hz), 7,44 (1H, s),
 8,52 (1H, s), 9,78 (1H, d, J=8Hz),
 5. 12,60 (1H, s)

(2) Se suspendió ácido 7-{2-(2-Formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,4 g) en metanol (15 ml). Después de añadir ácido clorhídrico concentrado (0,16 g) a la suspensión, la
 10 mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se separó el metanol por destilación de la mezcla resultante a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (15 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (30 ml) y diclorometano (30 ml) por este orden. La capa acuosa se sometió a una corriente de nitrógeno gaseoso para eliminar por
 15 completo el disolvente orgánico remanente, y la solución se liofilizó para dar clorhidrato del ácido 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,35 g), p.f. 170 a 180°C (descomposición).
 20 ción).

I.R. $\nu_{\text{máx.}}$ Nujol : 3300, 1730, 1730, 1670, 1630,
 1545 cm^{-1}

R.M.N. δ_{ppm} (SODM- d_6) : 3,88 (2H, AB-q, J=17Hz),
 3,94 (3H, s), 5,26 (1H, d, J=5Hz),
 25 5,80 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,92 (1H, s),
 9,88 (1H, d, J=8Hz).

(3) Se disolvieron clorhidrato del ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido- $\sqrt{7}$ -3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,5 g) y bicarbonato de sodio (0,56 g) en agua (50 ml) a la temperatura ambiente con agi
 30
 09109

1 tación, y se liofilizó. Se añadió gota a gota una solución
de hexanoato de yodometilo (0,93 g) en dimetilformamida (5
ml) a una solución del producto obtenido arriba en dimetil-
formamida (15 ml) a -5°C y se agitó a la misma temperatura
5 durante 30 minutos. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y
agua (100 ml) a la solución resultante y se separó la capa
de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato
de etilo (50 ml) dos veces. Los extractos se reunieron con
la capa de acetato de etilo, se lavaron con una solución
10 acuosa saturada de bicarbonato de sodio tres veces y con
una solución acuosa saturada de cloruro de sodio tres veces
por este orden, se secaron sobre sulfato de magnesio, se
trataron con carbón vegetal activado y luego se concentra-
ron a presión reducida. Después de lavar el concentrado con
15 n-hexano (50 ml), se añadieron n-hexano (50 ml) y éter die-
tílico (25 ml) al residuo y se dejó que éste permaneciera
en un frigorífico durante una noche. El polvo que precipitó
se recogió por filtración, se lavó con n-hexano y se secó
para dar una mezcla (1,0 g) de 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-
20 -metoxiiminoacetamido]-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de n-he-
xanoiloximetilo (isómero sin) y 7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-
-metoxiiminoacetamido]-3-cloro-2-cefem-4-carboxilato de n-he-
xanoiloximetilo (isómero sin).

Ejemplo 2

25 Se disolvió ácido 7-[2-(2-(2,2,2-trifluoroacetami-
do)-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]-2,3-dimetil-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin, 0,86 g) en una solución
acuosa (9 ml) que contenía acetato de sodio trihidratado
(2,3 g), y la solución se agitó a la temperatura ambiente
durante 19 horas. Después de separar la sustancia insoluble

30

09109

1 por filtración, el filtrado se ajustó a un pH aproximado de
2,5 con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento con hie-
lo. Los precipitados se recogieron por filtración, se lava-
ron con agua y se secaron para dar ácido 7-{2-(2-amino-4-
5 -tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-2,3-dimetil-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin, 0,16 g).

I.R.) Nujol : 3320, 3200, 1770 (inflexión),
máx:
1670, 1630 cm^{-1}

10 R.M.N. δ_{ppm} (SODM- d_6) : 1,44 (3H, d, J=7Hz),
1,98 (3H, s), 3,57 (1H, q, J=7Hz),
3,82 (3H, s), 5,18 (1H, d, J=5Hz),
5,73 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,76 (1H, s),
9,63 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 3

15 Una solución de ácido 7- $\sqrt{2}$ -{2-(2,2,2-trifluorocae-
tamido)-4-tiazolil}-2-metoxiiminoacetamido-7-3-metoxi-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin, 0,55 g) y acetato de sodio
trihidratado (1,76 g) en acetato de etilo (3 ml), tetrahi-
drofurano (3 ml) y agua (5,5 ml) se agitó a la temperatura
20 ambiente durante una noche. La capa acuosa se separó de la
mezcla resultante, se lavó con diclorometano, y luego se
evaporó a presión reducida para separar el disolvente orgá-
nico. La solución acuosa se ajustó a pH 4,2 bajo enfriamien-
to con hielo, y se sometió a cromatografía en columna sobre
25 resina Diaion HP-20 (marca comercial: fabricada por Mits-
ubishi Chemical Industries Ltd., 15 ml). Después de lavar la
columna con agua, el compuesto objeto se eluyó con alcohol
isopropílico acuoso al 20%. El producto de elución se con-
centró a presión reducida y el residuo se liofilizó para

30

09109

1 dar ácido 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,4 g), p.f. 185 a 190°C (descomposición).

I.R.) Nujol : 3300, 1770, 1660, 1630,
máx.
1540 cm⁻¹

5.

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆) : 3,60 (2H, s ancho),
3,75 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,12
(1H, d, J=4Hz), 5,55 (1H, dd,
J=4,8Hz), 6,82 (1H, s), 9,52
(1H, d, J=8Hz).

10

Ejemplo 4

(1) A una solución de 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero sin, 1,25 g) en metanol (40 ml) y tetra

15 hidrofurano (50 ml) se añadió carbono con 10% de paladio (0,65 g), y la mezcla se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión atmosférica durante 3,5 horas. Después de separar el catalizador de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a presión reducida.

20 Se añadió agua al residuo (80 ml), y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y luego se separó por filtración la sustancia insoluble. El filtrado se lavó con acetato de etilo (50 ml), y luego se añadió acetato de etilo (100 ml) a la solución. Después de

25 ajustar a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%, se separó la capa de acetato de etilo. La capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo (80 ml) dos veces, y los extractos se reunieron con la capa de acetato de etilo arriba obtenida, se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, y luego se concentra-

30

09109

1 ron a presión reducida para dar ácido 7-{2-(2-formamido-4-
-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin, 0,60 g), p.f. 176 a 183°C (descomposición).

I.R.) Nujol máx. : 3250, 1780, 1690, 1660,
1550 cm⁻¹

5 R.M.N. δ ppm (30DM-d₆) : 3,63 (2H, d, J=4Hz),
3,93 (3H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz),
5,90 (1H, q, J=5,8Hz), 6,53 (1H, t,
J=4Hz), 7,47 (1H, s), 8,57 (1H, s),
10 9,70 (1H, d, J=8Hz), 12,63 (1H, s).

(2) Se suspendió ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazo-
lil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin, 95 mg) en metanol (4 ml). Se añadió a la suspensión
ácido clorhídrico concentrado (110 mg) y la solución se agi-
15 tó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de
destilar el metanol a presión reducida, el residuo se disol-
vió en agua (30 ml) y la solución acuosa se lavó con aceta-
to de etilo (10 ml) y diclorometano (15 ml) por este orden.
Se introdujo nitrógeno gaseoso en la solución acuosa para
20 excluir el disolvente orgánico remanente, y la solución
acuosa se liofilizó para dar clorhidrato del ácido 7-{2-(2-
-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido -3-cefem-4-carbo-
xílico (isómero sin, 83 mg), p.f. 180 a 190°C (descomposi-
ción).

25 I.R.) Nujol máx. : 3300, 1770, 1710, 1660,
1630 cm⁻¹

R.M.N. δ ppm (30DM-d₆) : 3,64 (2H, s ancho),
3,95 (3H, s), 5,14 (1H, d, J=5Hz),
5,82 (1H, t, J=4Hz), 6,95 (1H, s),
30 9,80 (1H, d, J=8Hz).

1 (3) La solución de ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isó-
 5. mero sin, 10,8 g), ácido clorhídrico concentrado (11 g) y metanol (350 ml) se agitó a la temperatura ambiente duran-
 te 4 horas. Después de concentrar la solución resultante a presión reducida, se añadió al residuo acetato de etilo. La solución se ajustó a pH 8,0 con una solución acuosa sa-
 turada de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se separó y se lavó con éter dietílico. Después de hacer borbotear ni-
 10 trógeno gaseoso a través de la solución, la solución acuosa se ajustó a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10%. Los preci-
 pitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar ácido 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoaceta-
 mido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 8,2 g), p.f. ma-
 15 yor que 290°C.

I.R. ν Nujol máx. : 3470, 3280, 3200, 1780, 1695,
 1655, 1622 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 3,60 (2H, s ancho),
 3,84 (3H, s), 5,12 (1H, dd, J=5Hz),
 5,84 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,52 (1H, t
 ancho), 6,76 (1H, s), 7,26 (2H, s
 ancho), 9,65 (1H, d, J=8Hz).

25 (4) El 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoace-
 tamido}-3-cefem-4-carboxilato de sodio se disolvió en N,N-
 -dimetilformamida seca (20 ml). Se añadió gota a gota a la
 solución una solución de n-hexanoato de yodometilo (1,33 g)
 y N,N-dimetilformamida seca (5 ml) a -40°C durante 5 minu-
 tos, y luego se agitó a la misma temperatura durante 40 mi-
 nutos y después bajo enfriamiento con hielo durante 45 minu-
 30 tos. Se añadió la solución resultante a una solución mixta

1 de acetato de etilo (60 ml) y agua (125 ml). Se separó la
capa de acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa
saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa satu
rada de cloruro de sodio por este orden, se secó sobre sul
5 fato de magnesio, y se trató después con carbón vegetal ac
tivado. Después de separar el acetato de etilo de la solu
ción, el residuo se trituró con éter dietílico para dar
7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-
-4-carboxilato de n-hexanoiloximetilo (isómero sin, 750 mg).

10 I.R.) Nujol : 3170, 1780, 1750 (inflexión),
máx.
1670, 1630, 1530 cm^{-1}

R.M.N. (CDCl_3 , ppm): 0,68-1,84 (9H, m),
2,20-2,48 (2H, t), 3,20-3,80 (2H, m),
4,02 (3H, s), 5,04 (1H, d), 5,60-6,20
15 (3H, m), 6,62 (1H, q), 6,80 (1H, s),
7,72 (1H, d).

(5) Se suspendió 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamido-4-tiazolil)-2-
-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-nitroben
cilo (isómero sin: 1,1 g) en una mezcla de etanol (10 ml) y
20 agua (15 ml). Se añadió gota a gota solución acuosa 1N de
hidróxido de potasio (6 ml) a la suspensión a 5-7°C durante
10 minutos y se agitó durante 10 minutos. La solución resul
tante se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico al 10%, se
lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 2,5 con ácido
25 clorhídrico al 10%. Los cristales que precipitaron se reco
gieron por filtración para dar la mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-
-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin: 0,32 g) y ácido 7-{2-(2-amino-4-
-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico
30 (isómero sin: 0,035 g).

1

Ejemplo 5

(1) Se añadió carbono con 10% de paladio (0,6 g) a una solución de 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobenzilo (isómero anti, 1,16 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión atmosférica durante 5 horas. Después de separar el catalizador de la mezcla de reacción, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (60 ml) al residuo, y la mezcla se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y se agitó suficientemente. La capa acuosa se separó y se añadió acetato de etilo (90 ml) a la solución acuosa. La capa acuosa se ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%, con agitación y enfriamiento con hielo, y se separó la capa de acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa remanente con acetato de etilo (30 ml), y el extracto y la capa de acetato de etilo se reunieron, secaron y concentraron luego a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 0,47 g). El compuesto se coloreó a 210°C y se descompuso por encima de 250°C.

10

15

20

25

I.R. ν Nujol : 3250, 1780, 1720 (inflexión),
máx. 1670 a 1690 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 3,8 (2H, AB-q, J=17Hz),
4,0 (3H, s), 5,21 (1H, d, J=5Hz),
5,83 (1H, dd, J=5,8Hz), 8,05 (1H,
s), 8,47 (1H, s), 9,55 (1H, d,
J=8Hz), 12,55 (1H, s ancho).

30

09109

1 (2) Se suspendió ácido 7-{2-(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico
2 (isómero anti, 0,4 g) en metanol (15 ml). Se añadió ácido
3 clorhídrico concentrado (0,16 g) a la suspensión y la mez-
4 cla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Los
5 precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con
6 un disolvente constituido por una mezcla de metanol y éter
7 dietílico (1:1), y se secaron para dar clorhidrato del áci-
8 do 7-{2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido}-3-clo-
9 ro-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 0,31 g), p.f. supe-
10 rior a 250°C.

I.R.) Nujol : 3250, 3200, 1788, 1720, 1680,
máx. 1640 cm^{-1}

15 R.M.N. δ_{ppm} (SODM- d_6) : 3,81 (2H, AB-q, J=17Hz),
4,08 (3H, s), 5,22 (1H, d, J=5Hz),
5,7 (1H, dd, J=5,8Hz), 7,59 (1H, s),
9,5 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 6

20 Se añadió carbono con 10% de paladio (0,85 g) a
una solución de 7-{2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiiminoace-
tamido}-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero
sin, 1,65 g) en metanol (70 ml) y tetrahidrofurano (90 ml),
y la mezcla se sometió a reducción catalítica a la tempera-
tura ambiente a la presión atmosférica durante 3,5 horas.
25 Después de separar el catalizador de la mezcla de reacción
por filtración, el filtrado se concentró a presión reduci-
da. Se añadió agua al residuo, y la mezcla se ajustó a pH 7
a 8 con bicarbonato de sodio, se lavó con acetato de etilo,
se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se
30 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una

1 solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se pulverizó con éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtra-
 5 ción y se secaron después para dar un polvo amarillo de ácido 7-{2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido}-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,3 g), p.f. 200 a 210°C (descomposición).

I.R. ν Nujol : 3250, 2550 a 2600, 1785, 1715, máx.
 10 1655, 1630, 1600 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 3,58 (2H, AB-q, J=14Hz),
 4,00 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz),
 5,90 (1H, dd, J=5,8Hz), 6,52 (1H, t, J=5Hz), 9,38 (1H, s), 9,84 (1H, d, J=8Hz).
 15

Ejemplo 7

Se suspendió 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo (isómero sin, 7,8 g) en una mezcla de etanol (60 ml) y agua (60 ml). Se añadió solución acuosa 1N de hidróxido de potasio (45 ml) gota a gota a la suspensión agitada enfriando con hielo durante 10 minutos, y se agitó a 5°C durante 15 minutos. La solución resultante se ajustó a pH 7,0 con ácido clorhídrico concentrado, se lavó con acetato de etilo y se concentró después a presión reducida a la mitad de su volumen inicial. La solución concentrada se ajustó a pH 5,0 y se sometió a cromatografía en columna sobre resina macroporosa no iónica de adsorción "Diaion HP-20" (marca comercial: fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.; 80 ml), y se eluyó con solución acuosa al 5% de alcohol isopropílico.
 20
 25
 30

1 - co. Las fracciones que contenían el compuesto buscado se re-
 cogieron y se ajustaron a pH 3,2 con ácido clorhídrico al
 10%. Los cristales que precipitaron se recogieron por fil-
 5. tración, y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazo-
 lil)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero
 sin: 2,3 g).

Ejemplo 8

Se añadió paladio sobre carbono (1,0 g) humedeci-
 do con agua (3 ml) a una solución de 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazo-
 10. lil)-2-etoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-
 trobencilo (isómero sin, 2,3 g) en una mezcla de tetrahidro
 furano (30 ml), metanol (15 ml) y ácido acético (0,3 ml), y
 la suspensión se sometió a reducción catalítica a la tempe-
 ratura ambiente a la presión ordinaria durante 2 horas. Des-
 15.pués de separar el catalizador de la mezcla resultante por
 filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se
 añadió acetato de etilo al residuo, y la solución se ajustó
 a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio.
 Después de separar la sustancia insoluble por filtración,
 20. se separó la solución acuosa, se lavó con acetato de etilo,
 se ajustó a pH 5,5 y se trató luego con carbón vegetal acti-
 vado. La solución acuosa se ajustó a pH 3,2, y los precipi-
 tados se recogieron por filtración y se secaron para dar
 25. ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-7-3-ce-
 fem-4-carboxílico (isómero sin, 0,6 g).

I.R. ν Nujol : 3500, 3300, 3200, 1785, 1625,
 máx.
 1600 cm^{-1}

R.M.N. δ_{ppm} (SODM- d_6) : 1,20 (3H, t, J=7Hz),
 3,57 (2H, m), 4,08 (2H, q, J=7Hz),
 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd,

1 J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, m), 6,73
(1H, s), 7,20 (2H, m), 9,58 (1H, d,
J=8Hz).

Ejemplo 9

5 Una solución de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamido-4-tiazolil)-2-
-metoxiiminoacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de
4-nitrobencilo (1 g) en metanol (15 ml), tetrahidrofurano
(5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,72 g) se agitó a
la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió éter die-
10 tílico (100 ml) a la solución resultante y se trituró des-
pués. Los cristales se recogieron por filtración para dar
clorhidrato de 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoaceta-
mido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo
(isómero sin, 0,65 g).

15 I.R.) Nujol : 3180, 1780, 1680, 1670,
máx.
1640 cm⁻¹

R.M.N. δ ppm (SODF-d₆) : 3,2 - 4,0 (2H, m), 3,97
(3H, s), 5,27 (1H, d, J=4Hz), 5,41
(2H, s), 5,60 (1H, dd, J=4Hz, 8Hz),
20 7,10 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=9Hz),
8,25 (2H, d, J=9Hz), 9,73 (1H, d,
J=8Hz).

Ejemplo 10

25 Una suspensión de paladio sobre carbono (0,8 g)
en agua (5 ml) se añadió a una mezcla de 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-
-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxi-
lato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,0 g), ácido acético
(0,6 ml) y tetrahidrofurano (60 ml), y la suspensión se so-
metió a reducción catalítica a la presión ordinaria a la
30 temperatura ambiente durante 3 horas. Después de separar el

1 catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Después de añadir acetato de etilo (50 ml) al residuo, la solución se ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y se separó por filtración
 5 la sustancia insoluble. Se separó la capa acuosa y se ajustó a pH 6,0 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se separó el disolvente orgánico a presión reducida. Se sometió la solución acuosa a cromatografía en columna sobre resina macroporosa no iónica de adsorción "Diaion HP-20" (marca comercial, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.)
 10 (30 ml). La columna se lavó con agua y se eluyó con alcohol isopropílico acuoso al 5%. El producto de elución se liofilizó para dar 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-etoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de sodio (isómero sin,
 15 0,3 g).

I.R. ν Nujol : 3350, 3200, 1770, 1675,
 máx.
 1620 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (D_2O): 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,76
 (2H, q, $J=18\text{Hz}$, 3CHz), 4,30 (2H, q,
 20 $J=7\text{Hz}$), 5,33 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83
 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7,06 (1H, s).

Ejemplo 11

Se añadieron ácido acético (1 ml) y una suspensión de paladio al 10% sobre carbono (2,0 g) en agua (8 ml)
 25 a una solución de 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-isopropoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,0 g) en tetrahidrofurano (150 ml), y la suspensión se sometió a reducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión ordinaria. Después de separar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión re

1 ducida. Se añadió al residuo acetato de etilo (80 ml) y se
ajustó a pH 7,5 con una solución acuosa de bicarbonato de
sodio. Se separó la capa orgánica y se extrajo con una so-
lución acuosa de bicarbonato de sodio. El extracto y la ca-
5 pa acuosa obtenida arriba se reunieron, se ajustaron a pH
3,0 con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajeron con
tetrahidrofurano. El extracto se lavó con una solución acuo-
sa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de
magnesio y se concentró a presión reducida.

10 Los cristales que precipitaron se recogieron por
filtración y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-isopropoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin, 0,8 g).

I.R. ν Nujol : 3320, 1780, 1670, 1635 cm^{-1}
máx.

15 R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 1,20 (6H, d, J=6Hz),
3,55 (2H, m), 4,30 (1H, q, J=6Hz),
5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 6,45 (1H, m), 6,68
(1H, s), 7,10 (2H, m), 10,08 (1H,
20 d, J=8Hz).

Ejemplo 12

Se trató 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiimi-
noacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isó-
mero sin, 5,0 g) de una manera similar a la del ejemplo 11
25 para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-propoxiiminoace-
tamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,9 g).

I.R. ν Nujol : 3250, 1770, 1650, 1660,
máx.
1620 cm^{-1}

1 R.M.N. δ_{ppm} (SODM-d₅) : 0,93 (3H, t, J=7Hz),
 1,67 (2H, sextete, J=7Hz), 3,60
 (2H, m), 4,03 (2H, t, J=7Hz),
 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H,
 5. dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (2H, t,
 J=4Hz), 6,70 (1H, s), 7,18 (2H,
 m), 9,53 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 13

(1) Una mezcla de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-
 10 -2-n-butoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro
 bencilo (isómero sin, 34,5 g), tetrahydrofurano (345 ml),
 paladio al 10% sobre carbono (14 g), metanol (140 ml), áci-
 do acético (2,5 ml) y agua (50 ml) se sometió a reducción
 15 catalítica a la presión ordinaria y a la temperatura ambien-
 te durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró, y se la
 lavó con tetrahydrofurano. El filtrado se concentró a vacío,
 y el residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo
 y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La sustancia
 20 insoluble se separó por filtración. Después que la capa de
 acetato de etilo se separó y se extrajo con una solución
 acuosa de bicarbonato de sodio, la capa acuosa y el extrac-
 to acuoso se reunieron. Después que la solución acuosa se
 lavó con acetato de etilo y éter dietílico por este orden,
 la solución se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%
 25 y se agitó durante 30 minutos. Los precipitados se recogie-
 ron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron sobre
 sulfato de magnesio para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-
 -4-il)-2-butoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isóme-
 ro sin, 18,3 g).

1 I.R.) Nujol : 3330, 3040, 1780, 1725, 1695,
máx.
1655 cm^{-1}

5 R.M.N. δ (SCDM- d_6 , ppm) : 0,90 (3H, t, J=7Hz),
1,1~1,9 (4H, m), 3,58 (2H, d, J=5Hz),
4,12 (2H, t, J=7Hz), 5,13 (1H, d,
J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,46
(1H, t, J=4Hz), 7,40 (1H, s), 8,50 (1H,
s), 9,63 (1H, d, J=8Hz), 12,57 (1H, s
ancho).

10 (2) Una mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-
-4-il)-2-n-butoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isó
mero sin, 12,7 g), ácido clorhídrico concentrado (9,6 ml),
metanol (9,5 ml) y tetrahidrofurano (9,5 ml) se agitó a la
temperatura ambiente durante 3 horas. La solución resultan-
15 te se concentró a vacío y el residuo se suspendió en agua.
La suspensión se ajustó a pH 3,5 con bicarbonato de sodio
bajo enfriamiento con hielo, y se agitó a la misma tempera-
tura durante 30 minutos. Los precipitados se recogieron por
filtración y se secaron sobre sulfato de magnesio para dar
20 el polvo (10 g). El polvo se suspendió en agua (300 ml) y
se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio. La solución se
ajustó a pH 6,0 con ácido clorhídrico al 10% y se sometió a
cromatografía en columna sobre resina de adsorción no ióni-
ca (Diaion HP-20: marca comercial, fabricada por Mitsubishi
25 Chemical Industries Ltd.) (300 ml) con solución acuosa al
10% de alcohol isopropílico. El producto de elución se ajus-
tó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento
con hielo, y los precipitados se recogieron por filtración,
se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-ami-
notiazol-4-il)-2-n-butoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxí-

1 lico (isómero sin, 7,2 g).

I.R. ν Nujol : 3320, 1775, 1660 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,88 (3H, t, J=7Hz),
1,1~1,9 (4H, m), 3,58 (2H, s ancho),
5. 4,05 (2H, t, J=7Hz), 5,08 (1H, d,
J=5Hz), 5,80 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,44
(1H, s ancho), 7,18 (2H, s), 9,51 (1H,
d, J=8Hz).

Ejemplo 14

10 (1) Se trataron 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-
-isobutoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro-
bencilo (isómero sin, 14,2 g), carbono con 10% de paladio
(5,7 g), metanol (57 ml), tetrahidrofurano (142 ml), ácido
acético (1 ml) y agua (10 ml) de un modo similar al del
15 ejemplo 13-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-
-il)-2-isobutoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin, 4,25 g).

I.R. ν Nujol : 3260, 1790, 1725, 1670 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SCDM- d_6 , ppm) : 0,92 (6H, d, J=6Hz),
20 1,6~2,3 (1H, m), 3,61 (2H, d, J=4Hz),
3,91 (2H, d, J=6Hz), 5,14 (1H, d,
J=5Hz), 5,88 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,50
(1H, t, J=5Hz), 7,40 (1H, s), 8,56 (1H,
s), 9,64 (1H, d, J=8Hz).

25 (2) Se trataron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-
-il)-2-iso-butoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin, 4,1 g), ácido clorhídrico concentrado (3,65 g) y
metanol (61,5 ml) de un modo similar al del ejemplo 13-(2)
para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-iso-butoxiimino-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,4 g).

30

09109

- 1 I.R. ν Nujol : 3330, 1780, 1665, 1630,
máx.
1545 cm^{-1}
- 5 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,89 (6H, d, J=7Hz),
1,6~2,2 (1H, m), 3,58 (2H, s ancho),
3,84 (2H, d, J=7Hz), 5,10 (1H, d,
J=5Hz), 5,82 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,46
(1H, s ancho), 6,68 (1H, s), 7,20 (2H,
s), 9,53 (1H, d, J=9Hz).

Ejemplo 15

- 20 (1) Se trataron 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-
-ciclohexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-
trobenzilo (isómero sin, 2,0 g), carbono con 10% de paladio
(0,8 g), metanol (8 ml), tetrahidrofurano (20 ml), ácido
acético (0,14 ml) y agua (1,4 ml) de un modo similar al del
15 ejemplo 13-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-
-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin, 0,77 g).

- I.R. ν Nujol : 3275, 3070, 1780, 1675 cm^{-1}
máx.
- 20 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm): 0,8~2,2 (10H, m), 3,62
(2H, s ancho), 4,12 (1H, m), 5,13 (1H,
d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz),
6,47 (1H, s ancho), 7,37 (1H, s), 8,50
(1H, s), 9,58 (1H, d, J=9Hz), 12,61
(1H, s ancho).

- 25 (2) Se trataron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-
-il)-2-ciclohexiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin, 0,72 g), metanol (10,8 ml) y ácido clorhídri-
co concentrado (0,61 g) de un modo similar al del ejemplo
13-(2) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-ciclohe-
30 xiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin,

1 - 0,28 g).

I.R. ν Nujol : 3350, 1775, 1665, 1620,
máx.
1540 cm^{-1}

5. R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,8~2,2 (10H, m),
3,60 (2H, s ancho), 4,04 (1H, m), 5,09
(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,83 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$,
9Hz), 6,45 (1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,67 (1H,
s), 7,19 (2H, s), 9,48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$).

Ejemplo 16

10 (1) Una suspensión de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-
-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-
trobencilo (isómero anti, 4,2 g), carbono con 10% de pala-
dio (1,7 g), ácido acético (0,63 ml), agua (6,3 ml), meta-
nol (42 ml), y tetrahidrofurano (84 ml) se sometió a reduc-
15 ción catalítica en una atmósfera de nitrógeno a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas. Después de separar el catali-
zador por filtración, el filtrado se concentró a un volumen
de aproximadamente 15 ml a presión reducida. Se añadieron
agua (30 ml) y acetato de etilo (50 ml) a la solución con-
20 centrada, y la solución se ajustó a pH 8,0 con bicarbonato
de sodio con agitación. La sustancia insoluble se separó
por filtración, y la capa acuosa se separó y se lavó con
acetato de etilo (50 ml). La solución se trató con carbón
vegetal activado, y se ajustó a pH 2,2 con ácido clorhídri-
25 co al 10%, enfriando con hielo. Los precipitados se recogie-
ron por filtración y se lavaron con agua para dar ácido
7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero anti, 2,52 g).

I.R. ν Nujol : 3300 (ancho), 1780, 1680, 1670,
máx.
1550 cm^{-1}

1 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,63 (2H, s ancho),
 4,08 (3H, s), 5,15 (1H, d, J=5Hz),
 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,55 (1H,
 5 t, J=4Hz), 8,09 (1H, s), 8,52 (1H,
 s), 9,46 (1H, d, J=8Hz).

(2) Una suspensión de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 2,5 g), ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) y metanol (38 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de tratar la solución resultante con carbón vegetal activado, la solución se concentró a vacío. El residuo se cristalizó con éter diisopropílico (100 ml), y los precipitados se recogieron por filtración, y se lavaron con éter diisopropílico (30 ml) para dar clorhidrato del ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 2,1 g). Los cristales se añadieron a agua (20 ml) y se ajustaron a pH 6,0 con bicarbonato de sodio. La solución se sometió a cromatografía en columna sobre resina de adsorción no iónica "Diaion HP-20" (marca comercial: fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) (75 ml) con éter diisopropílico al 10%. El producto de elución se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10%, y los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti, 0,7 g).

I.R. ν Nujol : 3400~3200 (ancho), 1770, 1680,
 máx.
 1640, 1520 cm⁻¹

R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,60 (2H, d, J=5Hz),

1 4,00 (3H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,82
 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,48 (1H, t,
 J=4Hz), 7,13 (2H, ancho), 7,47 (1H, s),
 9,42 (1H, d).

5. Ejemplo 17

(1) Una suspensión de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-
 -il)-2-n-propoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxila
 to de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,4 g), carbono con 10%
 de paladio (1,0 g), metanol (24 ml), agua (3,6 ml) y tetra-
 10 hidrofurano (48 ml) se sometió a reducción catalítica a la
 presión ordinaria a la temperatura ambiente. Después de se-
 parar la sustancia insoluble por filtración, el filtrado se
 concentró a vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo al
 residuo, y se ajustó a pH 8 con una solución acuosa satura-
 15 da de bicarbonato de sodio. La sustancia insoluble se sepa-
 ró por filtración, y la capa acuosa se separó. Se añadió
 acetato de etilo a la solución, se ajustó a pH 2,0 con áci-
 do clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La solu-
 ción en acetato de etilo y el extracto se reunieron, se la-
 20 varon con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio
 y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se con-
 centró a vacío, y el residuo se trituroó con éter dietílico
 y se recogió por filtración para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formami-
 dotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-
 25 -4-carboxílico (isómero sin, 1,6 g).

I.R. ν Nujol : 3300~3150, 1780, 1720, 1685,
 máx.
 1650, 1540 cm^{-1}

R.M.N. δ (SCDM-d₆, ppm) : 0,93 (3H, t, J=7Hz),
 1,72 (1H, m), 3,88 (2H, q, J=18Hz),
 4,08 (2H, q, J=7Hz), 5,33 (1H, d,

1 J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,43
(1H, s), 8,57 (1H, s), 9,73 (1H, d,
J=8Hz).

5 (2) Una suspensión de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,5 g), ácido clorhídrico concentrado (0,7 ml) y metanol (30 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de separar el metanol de la solución resultante a vacío, se añadió agua (30 ml) al
10 residuo. Después de ajustar la solución a pH 7,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la sustancia insoluble se separó por filtración. El filtrado se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron sobre pentóxido de
15 fósforo para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-n-propoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,6 g).

I.R.) Nujol : 3300, 1780, 1670, 1630,
máx. 1530 cm⁻¹

20 R.M.N. (SODM-d₆, ppm) : 0,92 (3H, t, J=7Hz),
1,67 (1H, m), 3,70 (2H, q, J=18Hz),
4,00 (2H, q, J=7Hz), 5,25 (1H, d,
J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,75
(1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

25 Ejemplo 18

(1) Se trataron 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro-bencilo (isómero sin, 8 g), carbono con 10% de paladio (3,6 g), metanol (36 ml), tetrahidrofurano (90 ml), ácido acético (0,63 g) y agua (6,3 ml) de un modo similar al del ejem-

1 - plo 13-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 3,4 g).

I.R. ν Nujol : 3275, 3075, 1795, 1700, 1660, máx.
5 1630 cm^{-1}

R.M.N. δ (SCDM- d_6 , ppm) : 0,6 - 2,0 (9H, m),
3,60 (2H, d, J=4Hz), 4,12 (2H, t, J=6Hz), 5,14 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,49 (1H, t, J=3Hz),
10 7,40 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,64 (1H, d, J=9Hz), 12,68 (1H, s).

(2) Se trataron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 3,3 g), ácido clorhídrico concentrado (2,80 g),
15 tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (50 ml) de un modo similar al del ejemplo 13-(2) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-pentiloxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,3 g).

I.R. ν Nujol : 3300, 1775, 1650, 1540 cm^{-1} máx.
20 R.M.N. δ (SCDM- d_6 , ppm) : 0,6-2,0 (9H, m), 3,56 (2H, d, J=2Hz), 4,03 (2H, t, J=6Hz), 5,08 (1H, d, J=5Hz), 5,81 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,46 (1H, t, J=4Hz), 6,69 (1H, s), 7,20 (2H, s), 9,15 (1H, d, J=8Hz).
25

Ejemplo 19

(1) Se trataron 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobenzilo (isómero sin, 2,52 g), carbono con 10% de paladio (1,3 g), etanol (13 ml), tetrahidrofurano (25 ml),

1 ácido acético (0,22 ml) y agua (2,2 ml) de un modo similar al del ejemplo 13-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,4 g).

5 I.R. \vee Nujol : 3250, 3060, 1780, 1750, 1690, máx. 1660 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,23 (3H, t, J=7Hz), 3,61 (2H, s ancho), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 4,73 (2H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,87 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 5,48 (1H, s ancho), 7,43 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,62 (1H, d, J=9Hz), 12,58 (1H, s).

(2) Una solución de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,35 g), ácido clorhídrico concentrado (0,39 g), etanol (5,3 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después de concentrar la solución resultante a vacío, se disolvió el residuo en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se trató con carbón vegetal activado y se filtró. El filtrado se ajustó a pH 3,5 con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento con hielo. Se recogieron los precipitados por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxicarbonilmetoxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,1 g).

25 I.R. \vee Nujol : 3250, 3050, 1775, 1720, 1660, máx. 1630, 1550 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 1,21 (3H, t, J=7Hz), 3,59 (2H, s), 4,14 (2H, q, J=7Hz), 4,66 (2H, s), 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H,

1 dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,47 (1H, s ancho),
6,78 (1H, s), 7,23 (2H, s), 9,52 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$).

Ejemplo 20

5. Una suspensión de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-
-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin, 1,5 g), ácido clorhídrico concen-
trado (1,3 ml), tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (30 ml)
se trató de una manera similar a la del ejemplo 17-(2) para
10 dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi-
imino)acetamido-2-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,1 g).

I.R. \vee Nujol : 3450, 3300, 1780, 1660, 1625,
máx.
1590, 1550 cm^{-1}

15 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,60 (2H, s ancho),
4,70 (2H, q, $J=8,5\text{Hz}$), 5,13 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 5,87 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6,52
(1H, t, $J=4\text{Hz}$), 6,87 (1H, s), 9,80 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$).

Ejemplo 21

20 Se trataron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-
-2-(cloroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico (isóme-
ro sin, 1,8 g), ácido clorhídrico concentrado (1,6 g), meta-
nol (27 ml) y tetrahidrofurano (40 ml) de un modo similar
al del ejemplo 13-(2) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-
25 -il)-2-(2-cloroetoxiimino)acetamido-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin, 1,4 g).

I.R. \vee Nujol : 3440, 3300, 3070, 1780, 1660,
máx.
1625, 1555 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,60 (2H, s), 3,80
(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,30 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),

1 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 9Hz), 6,47 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,24 (2H, s), 9,58 (1H, d, J=9Hz).

Ejemplo 22

5. Una mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-carboximetoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,35 g), ácido clorhídrico concentrado (3,926 g), metanol (20 ml), agua (10 ml), y tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a 30°C durante 6 horas. La solución resultante se concentró a vacío con objeto de evaporar el metanol, y la solución acuosa obtenida se ajustó a pH 4,2 con solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio. La solución se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-carboximetoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,8 g).

I.R. ν Nujol : 3300 (ancho), 3200 (ancho),
máx. 1775, 1670, 1635 cm⁻¹

20 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 3,64 (2H, s), 4,64 (2H, s), 5,13 (1H, d, J=5Hz), 5,86 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 6,49 (1H, t, J=4Hz), 6,82 (1H, s), 7,33 (2H, s), 9,57 (1H, d, J=9Hz).

Ejemplo 23

25 (1) Una suspensión de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,8 g) y carbono con 10% de paladio (0,9 g) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se trató de un modo similar al del ejemplo 17-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-

1 -il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,0 g).

I.R.) Nujol : 3250, 1780, 1690, 1655,
máx.
1530 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm): 3,86 (2H, q, J=17Hz),
4,80 (2H, q, J=8,5Hz), 5,33 (1H, d,
J=5Hz), 5,92 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,53
(1H, s), 8,53 (1H, s), 9,93 (1H, d,
J=8Hz), 12,70 (1H, s ancho).

(2) Se trataron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,7 g), ácido clorhídrico concentrado (0,43 ml) y metanol (16 ml) de un modo similar al del ejemplo 17-(2) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxiimino)acetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,65 g).

15

I.R.) Nujol : 3320, 3150, 1775, 1720, 1660,
máx.
1645, 1600, 1545 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 3,87 (2H, q, J=18Hz),
4,80 (2H, q, J=8,5Hz), 5,30 (1H, d,
J=5Hz), 5,83 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7,05
(1H, s), 10,00 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 24

25

(1) Una mezcla de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 2,7 g), carbono con 10% de paladio (1,3 g), agua (4 ml), ácido acético (0,4 ml), metanol (27 ml) y tetrahidrofurano (54 ml) se trató de un modo similar al del ejemplo 17-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-car-

30

1 - boxílico (isómero sin, 1,4 g), polvo amarillo pálido.

I.R. ν Nujol : 3250, 2400-2600, 1780, 1700, máx.
1690, 1650, 1610 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,90 (3H, m), 1,2-1,70
5 (4H, m), 3,88 (2H, ABq, J=19Hz), 4,0-4,25
(2H, m), 5,32 (1H, d, J=5Hz), 5,90 (1H,
d,d, J=5Hz, 9Hz), 7,42 (1H, s), 8,50
(1H, s), 9,73 (1H, d, J=8Hz), 12,60
(1H, s).

10 (2) Una mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,3 g), ácido clorhídrico concentrado (1.3 ml) y metanol (20 ml) se trató de un modo similar al del ejemplo 17-(2) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isóme
15 ro sin, 1,2 g), polvo amarillo pálido.

I.R. ν Nujol : 3300, 2500-2600, 1785, 1730, máx.
1655, 1630 cm^{-1}

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,90 (3H, m), 1,2-1,75
20 (4H, m), 3,88 (2H, AB-q, J=19Hz), 5,17
(2H, m), 5,33 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H,
d,d, J=5Hz, 8Hz), 6,93 (1H, s), 9,50
(2H, s ancho), 9,85 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 25

25 (1) Una mezcla de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 1,7 g), carbono con 10% de paladio (1 g), agua (3 ml), ácido acético (0,3 ml), metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (35 ml) se trató de un modo simi
30 lar al del ejemplo 13-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamido-

1 tiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido⁷-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1 g), polvo amarillo.

I.R.) Nujol : 3200-3250, 2600, 1775, 1700, máx.
1690, 1650 cm⁻¹

5. R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 1,0 (3H, m), 1,2-1,75 (4H, m), 3,67 (2H, s ancho), 3,86 (3H, s), 4,0-4,3 (2H, m), 5,23 (1H, d, J=4Hz), 5,68 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 7,50 (1H, s), 8,58 (1H, s), 9,63 (1H, d, J=8Hz).

10

(2) Una mezcla de ácido 7-⁷/₂-(2-formamidotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido⁷-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,9 g), ácido clorhídrico concentrado (0,8 ml) y metanol (13,5 ml) se trató de un modo similar al del ejemplo 13-(2) para dar ácido 7-⁷/₂-(2-aminotiazol-4-il)-2-butoxiiminoacetamido⁷-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,4 g), polvo blanco amarillento.

15

I.R.) Nujol : 3200-3300, 2600, 1770, 1705, máx.
1670, 1620 cm⁻¹

20

R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm) : 0,90 (3H, m), 1,2-1,65 (4H, m), 3,60 (2H, s), 3,96 (3H, s), 4,0-4,16 (2H, m), 5,12 (1H, d, J=4Hz), 5,55 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,80 (1H, s), 7,2-7,6 (2H, s ancho), 9,50 (1H, d, J=8Hz).

25

Ejemplo 26

(1) Se disolvió 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (5 g) en una solución de trimetilsililacetamida (13,8 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (10 ml) en acetato de etilo seco (50 ml) y se agitó a 45°C durante 1,5 ho

30

1 ras. Una solución de bromo (2,88 g) en cloruro de metileno (7 ml) se añadió gota a gota a una solución de dicetena (1,5 g) en cloruro de metileno (7 ml) a -40°C durante 20 minutos y se agitó a -30°C durante 1 hora. La solución obteni

5. da así se añadió gota a gota a la solución anterior de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo con enfriamiento a -15°C y se agitó luego a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la solución resultante y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de

10 acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar 7- $\sqrt{2}$ -
-(2-bromoacetil)acetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitro
bencilo (6,15 g), producto aceitoso.

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

15 R.M.N. \int ppm (SODM- d_6) : 3,62 (2H, s ancho),
4,37 (2H, s), 5,08 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
5,40 (2H, s), 5,77 - 6,05 (m), 6,67
(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7,68, 8,04 (4H, m,
 $J=9\text{Hz}$), 9,07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

20 (2) Se suspendió 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoacetil)acetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (8,40 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (150 ml) y agua (30 ml). Se añadieron a la suspensión ácido acético (50 ml) y una solución de nitrito de sodio (1,20 g) en agua (15 ml) enfriando con

25 hielo, y se agitó entre 20 y 22°C durante 1,5 horas. La solución resultante se vertió en mezcla de agua y hielo (300 ml) y se agitó durante 20 minutos. La sustancia que precipitó se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y se recristalizó después en acetato de etilo para dar 7- $\sqrt{2}$ -
-(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxi

1 lato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 3,1 g), p.f. 153 a
162°C.

I.R. ν Nujol : 3250, 1780, 1720, 1705, 1650,
máx. 1610, 1600 (inflexión), 1550,
5. 1520 cm^{-1}

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 3,67 (2H, d, J=4Hz),
4,63 (1,5H, s), 4,88 (0,5H, s),
5,18 (1H, d, J=5Hz), 5,45 (2H, s),
5,93 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6,72
10 (1H, t, J=4Hz), 7,73 (2H, d, J=9Hz),
8,28 (2H, d, J=9Hz), 9,38 (1H, d,
J=8Hz), 11,27 (1H, s).

(3) Una solución de diazometano en éter dietílico
se añadió poco a poco a una solución de 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoace-
15 til)-2-hidroxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-ni-
trobencilo (0,9 g) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfria-
miento con hielo hasta que terminó la reacción, y se añadió
luego ácido acético a la solución resultante para descompo-
ner el exceso de diazometano. La solución resultante se con-
20 centró a presión reducida para dar el producto espumoso con-
sistente en 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoacetil)-2-metoxiiminoacetamido-7-3-
-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 0,9 g).

Ejemplo 27

(1) Una solución de bromo (43,0 g) en cloruro de
25 metileno (30 ml) se añadió gota a gota a una solución de di-
cetena (22,6 g) en cloruro de metileno (30 ml) a -30°C du-
rante 35 minutos, y se agitó a la misma temperatura durante
30 minutos. La solución se añadió gota a gota a una solu-
ción agitada de 7-amino-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitroben-
cilo (75,1 g) y bis(trimetilsilil)acetamida (68,4 g) en te-

1 trahidrofurano (1,5 litros) a -15°C durante 10 minutos, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. Se añadieron a la solución resultante agua (35 ml) y una solución acuosa (35 ml) de nitrito de sodio (18,6 g) mientras que se mantenía a pH 2,0, y se agitó la solución a 5. 10-15 $^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Después de ajustar la solución a pH 4,5 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se añadió una solución acuosa (150 ml) de tiourea (17,1 g) a la solución, se ajustó a pH 6,0 con una solución 10 acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se agitó durante 20 minutos. Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (1,5 litros), y se lavó con agua tres veces. La solución se 15 secó sobre sulfato de magnesio, se trató con carbón vegetal activado y se concentró a presión reducida. Después de triturar el residuo con éter dietílico (200 ml), los precipitados se recogieron por decantación y se lavaron con éter-acetato (300 ml), una mezcla de tetrahidrofurano (500 ml) y acetato de etilo (1 litro) a 60 $^{\circ}\text{C}$ y luego con acetato de 20 etilo (100 ml) tres veces, y se secaron para dar 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 55,5 g).

I.R. ν Nujol : 1760, 1710, 1660, 1630 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ ppm (SODW- d_6) : 3,60 (2H, d, J=5Hz,
25 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,39 (2H, s),
5,88 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,63
(1H, s), 6,53 - 6,77 (1H, m), 7,08
(2H, s ancho), 7,68 (2H, d, J=9Hz),
8,22 (2H, d, J=9Hz), 9,47 (1H, d,
30 J=8Hz), 11,33 (1H, s).

1 (2) Se añadió carbono con 10% de paladio (0,35 g)
a una solución de 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiimino-
acetamido-7-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero
5. sin: 0,7 g) en metanol (70 ml), y la mezcla se sometió a re-
ducción catalítica a la temperatura ambiente a la presión
atmosférica durante 1,5 horas. La mezcla resultante se fil-
tró, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se aña-
dió al residuo una solución acuosa de bicarbonato de sodio
y la sustancia insoluble se separó por filtración. Se lavó
10 el filtrado con acetato de etilo y cloruro de metileno por
este orden, se borboteó con nitrógeno gaseoso y luego se
liofilizó. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se ajustó
a pH 3,8 con ácido clorhídrico al 10%. La solución se so-
metió a cromatografía en columna sobre resina de adsorción
15 macroporosa y no iónica "Diaion HP-20" (marca comercial: fa-
bricada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd., 20 ml), se
lavó con agua, y se eluyó luego con acetona acuosa al 40%.
Después de separar la acetona del producto de elución a pre-
sión reducida, se liofilizó el residuo para dar ácido
20 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido-7-3-cefem-
-4-carboxílico (isómero sin: 0,25 g).

I.R. ν Nujol : 3350 a 3200, 1770, 1670, 1630
máx.
cm⁻¹

R.M.N. δ ppm (SODM-d₆) : 3,60 (2H, s ancho),
25 5,10 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 6,47 (1H, t, J=4Hz),
6,67 (1H, s), 9,47 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 28

(1) Se añadió tiourea (0,18 g) a una suspensión
30 de 7- $\sqrt{2}$ -(2-bromoacetil)-2-hidroxiiminoacetamido-7-3-cefem-4-
09109

1 -carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 1,05 g) en etanol (25 ml), tetrahidrofurano (25 ml) y agua (5 ml), y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró la solución resultante a presión reducida y se enfrió.

5 El residuo se cristalizó por tratamiento con una mezcla de tetrahidrofurano y acetato de etilo, y se recogió por filtración para dar 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-hidroxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin: 0,95 g), cristales incoloros, p.f. 172 a 175°C (descomposición).

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

R.M.N. δ ppm (SODM- d_6) : 3,68 (2H, d, J=4Hz),
15 5,20 (1H, d, J=5Hz), 5,43 (2H, s),
5,90 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6,70
(1H, t, J=4Hz), 6,88 (1H, s), 7,70
(2H, d, J=9Hz), 8,23 (2H, d, J=9Hz),
9,68 (1H, d, J=8Hz).

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

Ejemplo 29

Se preparó el compuesto siguiente de un modo simi

1 lar al del ejemplo 28.

- (1) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-etoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin);
5. (2) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-propoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin);
- (3) 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-isopropoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).
- 10

Ejemplo 30

Fermentación:

Medio de precultivo: Caldo de tripticasa-soja (BBL).

15 Medio de cultivo principal:

Glicerina	3 g
Peptona	1 g
Licor de maceración de maíz	1 g
Levadura seca	2 g
20 Carbonato de sodio	0,1 g
KH_2PO_4	0,55 g
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	2,15 g

(Los componentes anteriores se disolvieron en agua de tal modo que resultaron 100 ml en total, y el medio se ajustó a pH 7,2).

25

Se introdujo un medio de cultivo principal (100 ml) en un matraz de Sakaguchi (500 ml) y se esterilizó a 120°C durante 20 minutos. Se inoculó en este medio un caldo de cultivo (1 ml) de cada uno de los microorganismos que se indican a continuación, los cuales se cultivaron en un me-

30

1 dio de precultivo, respectivamente, y luego se efectuó un cultivo en agitación a 30°C durante 48 horas.

Reacción:

5 Se añadió al caldo cultivado anterior (1 ml) el Substrato (0,1 g) que se indica más adelante suspendido en tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,2, 1 ml), y luego se agitó la mezcla a 30°C durante 48 horas.

Identificación y ensayo:

10 Después de la reacción, con objeto de identificar el producto generado, la mezcla de reacción tal como se obtuvo arriba se sometió a cromatografía sobre celulosa 6065 Eastman para cromatogramas, a la temperatura ambiente. Como agente de revelado, se utilizó (A) la capa superior de una mezcla de n-butanol, etanol y agua (4:1:5 en volumen) y (B) una mezcla de n-propanol y agua (7:3 en volumen). Se deter-
15 minó el valor Rf por índice de actividad antimicrobiana contra una cepa sensible de Escherichia coli ES 111, y como resultado se observó solamente una mancha que mostraba cada uno de los Productos I y II en la celulosa 6065 Eastman para
20 cromatogramas sin mostrar mancha alguna de cada uno de los Substratos I y II. Los valores de Rf se indican en la tabla siguiente.

		<u>Disolvente de Revelado</u>	
		<u>A</u>	<u>B</u>
25	Mezcla de reacción (Producto I)	0,85	0,90
	Referencia (Substrato I)	0,39	0,60
	Mezcla de reacción (Producto II)	0,90	0,92
	Referencia (Substrato II)	0,36	0,54

30

09109

1

Nota:

Substrato I : 7- $\sqrt{2}$ -formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).

5

Producto I : Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamido-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10

Substrato II: 7- $\sqrt{2}$ -amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin).

Producto II: Acido 7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

El producto generado en la mezcla de reacción tal como se obtuvo arriba se ensayó por el método de placa-disco de papel utilizando una cepa sensible de *Escherichia coli* ES 111 (cultivo: 37°C, 16 horas) y se calculó el rendimiento de aquél. Los resultados se muestran a continuación.

20

Microorganismo utilizado para la hidrólisis enzimática	Rendimiento (%)	
	Producto I	Producto II
Bacillus subtilis IAM 1069	75	60
" sphaericus IAM 1286	75	20
" subtilis IAM 1107	75	95
" subtilis IAM 1214	85	20
25 Corynebacterium equi IAM 1038	95	95
Micrococcus varians IAM 1314	70	20
Flavobacterium rigens IAM 1238	85	90
Salmonella typhimurium IAM 1406	90	20
Staphylococcus epidermidis IAM 1296	90	95
Microbacterium flavum IAM 1642	90	95

30

09109

1

Ejemplo 31

5.

(1) Una mezcla de 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 4-nitrobencilo (isómero sin, 5,6 g), ácido acético (0,4 ml), carbono con 10% de paladio (2,24 g), agua (4 ml), metanol (23 ml) y tetrahidrofurano (56 ml) se trató de un modo similar al del ejemplo 17-(1) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,5 g).

10

I.R. \vee Nujol : 3225, 1785, 1690, 1650 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,6~2,0 (11H, m),
3,86 (2H, q, J=18Hz), 4,13 (2H, t,
J=6Hz), 5,30 (1H, d, J=5Hz), 5,88 (1H,
d, d, J=5Hz, 8Hz), 7,41 (1H, s), 8,54
(1H, s), 9,70 (1H, d, J=8Hz), 12,68
(1H, s).

15

10

(2) Una mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 2,4 g), ácido clorhídrico concentrado (1,84 g), metanol (36 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 30°C durante 2 horas. La solución resultante se concentró a vacío. Se añadió agua (60 ml) al residuo y los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre pentóxido de fósforo para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-n-hexiloxiiminoacetamido-7-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,86 g).

25

I.R. \vee Nujol : 3300, 1780, 1665, 1535 cm^{-1}
máx.

R.M.N. δ (3CDM- d_6 , ppm) : 0,6~2,0 (11H, m),
3,84 (2H, q, J=18Hz), 4,08 (2H, t,
J=7Hz), 5,28 (1H, d, J=5Hz), 5,82 (1H,

30

09109

1 d, d, J=5Hz, 8Hz), 6,77 (1H, s), 9,66
 (1H, d, J=8Hz), 6,0~8,0 (2H, s ancho).

Ejemplo 32

5 Una mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,9 g), ácido clorhídrico concentrado (0,9 ml) y metanol (13,5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar la solución resultante a vacío a 35°C, el residuo se disolvió en agua y se lavó con acetato de etilo. La solución acuosa se ajustó a pH 7,0 con bicarbonato de sodio y se lavó con acetato de etilo y éter dietílico. Después de separar el disolvente orgánico por borboteo de nitrógeno gaseoso, la solución se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó bajo enfriamiento con hielo. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido-3-metoxi-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,25 g), polvo amarillo blanquecino.

20 I.R. ν Nujol máx.: 3300, 2500~2600, 2120, 1775, 1710, 1670, 1620 cm⁻¹

25 R.M.N. δ (SODM-d₆, ppm): 3,52 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,77 (2H, d, J=2Hz), 5,17 (1H, d, J=4Hz), 5,58 (1H, d,d, J=4Hz, 8Hz), 6,93 (1H, s), 7,1~7,3 (2H, s ancho), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 33

30 Una mezcla de ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 1,4 g), ácido clorhídrico concentrado

1 (1,4 ml) y metanol (20 ml) se trató de un modo similar al del ejemplo 31 para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-propargiloxiiminoacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 0,7 g), polvo blanco amarillento.

5 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3350, 2500 \sim 2600, 2130, 1775, 1710, 1670, 1630 \text{ cm}^{-1}$

10 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 4,38 (1H, m), 4,48 (2H, AB-q, J=19Hz), 4,72 (2H, d, J=2Hz), 5,28 (1H, d, J=4Hz), 5,80 (1H, d, d, J=4Hz, 8Hz), 6,78 (1H, s), 9,73 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 34

15 Se trataron ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-formamidotiazol-4-il)-4-n-octiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 8,0 g), ácido clorhídrico concentrado (6,23 g), tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (120 ml) de una manera similar a la del ejemplo 17-(2) para dar ácido 7- $\sqrt{2}$ -(2-aminotiazol-4-il)-2-n-octiloxiiminoacetamido-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin, 6,95 g).

20 I.R. $\left. \begin{array}{l} \text{Nujol} \\ \text{máx.} \end{array} \right\} : 3320 \text{ (inflexión)}, 1785, 1660, 1630, 1535$

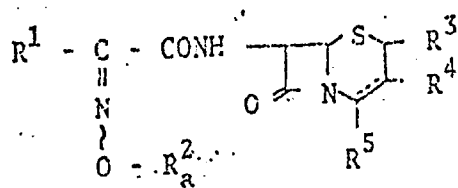
25 R.M.N. δ (SODM- d_6 , ppm) : 0,6~2,0 (15H, m), 3,62 (2H, s ancho), 4,07 (2H, t, J=6Hz), 5,12 (1H, d, J=5Hz), 5,83 (1H, d, d, J=5Hz, 9Hz), 6,48 (1H, s ancho), 6,72 (1H, s), 7,22 (2H, s), 9,53 (1H, d, J=9Hz).

1

REIVINDICACIONES

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

10 1a.- Procedimiento para preparar ácidos 3-cefam (o cefam)-4-carboxílicos sustituidos en la posición 7, de la fórmula:



15

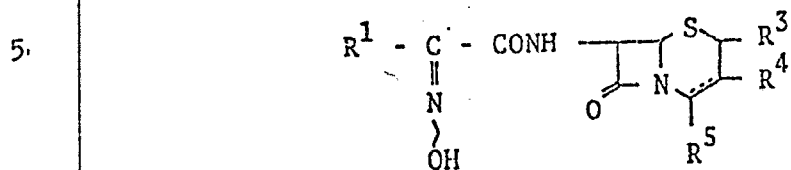
donde R^1 es tiadiazolilo, tiazolilo de la fórmula $R^6 \begin{array}{c} \diagup N \\ \diagdown S \end{array}$, en la que R^6 es amino o amino protegido, o haloacetilo; R_a^2 es un resto de hidrocarburo alifático que puede estar sustituido con halógeno, carboxi o carboxi esterificado; R^3 es

20 hidrógeno o alcoholo inferior; R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o un grupo de la fórmula $-O-R^7$, en la que R^7 es hidrógeno, alcoholo inferior o acilo; R^5 es carboxi o carboxi funcionalmente modificado, y la línea de trazos representa núcleos de 3-cefam y cefam, inclusive, con la condición de que i) R^4 es hidrógeno, halógeno o un grupo de la

25 fórmula: $-O-R^7$, en la que R^7 es como se define arriba, cuando R^3 es hidrógeno; ii) R^4 es alcoholo inferior, cuando R^3 es alcoholo inferior; y iii) la línea de trazos representa un núcleo de 3-cefam y R^4 es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior o $-O-R^7$, en la que R^7 es alcoholo inferior, cuando

30

1 R^1 es haloacetilo; una sal farmacéuticamente aceptable y un bioprecursor farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 donde R^1 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno de ellos como se define arriba, o su sal con un agente de eterificación, y en caso deseado: (i) someter el compuesto resultante, donde R^6 es amino protegido, a reacción de eliminación del grupo protector en el amino protegido para dar el compuesto resultante, donde R^6 es amino; o (ii) hacer reaccionar el compuesto resultante, donde R^5 es carboxi, o su derivado reactivo con

15 un agente de esterificación para dar el compuesto resultante donde R^5 es carboxi esterificado; o (iii) transformar el carboxi funcionalmente modificado del compuesto resultante, donde R^5 es carboxi funcionalmente modificado, en el grupo

20 carboxi para dar el compuesto resultante donde R^5 es carboxi.

2a.- Procedimiento para preparar ácidos 3-cefem (o cefam)-4-carboxílicos sustituidos en la posición 7.

25

09109

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

Esta memoria consta de noventa hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16.ENE.1980

P.A.

Alberto de Elizabete
Por Poder.



09109

F C M