

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 AI
21	483.676	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	27.8.1979	

PATENTE DE INVENCION

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

16 PRIORIDADES:	20 FECHA	29 PAIS
18 NUMERO	31.8.1978	Gran Bretaña
33195/78		
17 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	23 PAIS DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02B 5/56; A61K 3/548	
14 TITULO DE LA INVENCION	"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDO 3-CHEM-2-CAR-BOXILICO DISUOLUIDOS EN LAS POSICIONES 3 Y 7"	
71 SOLICITANTE (G)	FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (FP/1086-79/YN File: 2026)	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japon.		
72 INVENTOR (E)	Takao Takaya, Takashi Masugi, Hisushi Takasugi, y Hiromu Kochi.	
73 TITULAR (E)		
64 REPRESENTANTE	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-72.629)	

MPS/

1 La presente invención se refiere a nuevos compues-
tos de ácido 3,7-disustituído-3-cefem-4-carboxílico y a
sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Más en
particular, se refiere a nuevos compuestos de ácido 3,7-di-
5 sustituido-3-cefem-4-carboxílico y a sales de los mismos
farmacéuticamente aceptables, que tienen actividades anti-
bacterianas, y a procedimientos para su preparación, a una
composición farmacéutica que los comprende, y a un método
de utilizarlos terapéuticamente para el tratamiento de en-
10 fermedades infecciosas en los seres humanos y en los ani-
males.

Por consiguiente, un objeto de la presente inven-
ción es suministrar compuestos de ácido 3,7-disustituído-
-3-cefem-4-carboxílico y sales de los mismos farmacéutica-
15 mente aceptables, que son altamente activos contra varias
bacterias patógenas.

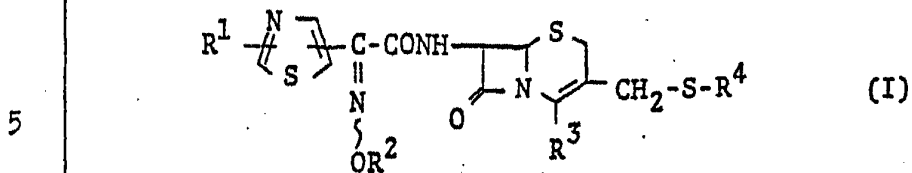
Otro objeto de la presente invención es suminis-
trar procedimientos para la preparación de compuestos de
ácidos 3,7-disustituído-3-cefem-4-carboxílico y sus sales
20 farmacéuticamente aceptables.

Un objeto adicional de la presente invención es
suministrar una composición farmacéutica que comprende, co-
mo ingredientes activos, dichos compuestos de ácido 3,7-di-
sustituído-3-cefem-4-carboxílico y sus sales farmacéutica-
25 mente aceptables.

Todavía un objeto adicional de la presente inven-
ción es suministrar un método para el tratamiento de enfer-
medades infecciosas provocadas por bacterias patógenas, en
los seres humanos y en los animales.

30 Los compuestos objeto de ácido 3,7-disustituído-
3109

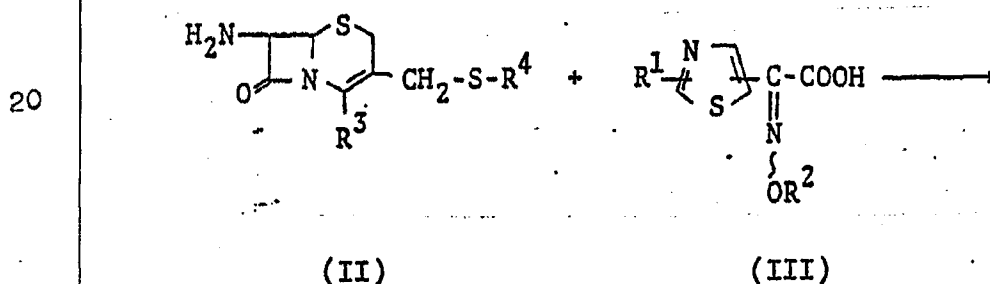
1 --3-cefem-4-carboxílico son nuevos y pueden representarse
mediante la siguiente fórmula (I)



10 donde R¹ es amino o un amino protegido, R² es un grupo de hidrocarburo alifático, que puede tener substituyente (s) adecuado(s), R³ es carboxi o un carboxi protegido, y R⁴ es un grupo heteromonocíclico de 5 miembros, que contiene N, que tiene un grupo o varios grupos alquénilo inferior; con la condición de que R² no sea metilo cuando R⁴ sea tetrazolilo que tenga un grupo alquénilo inferior.

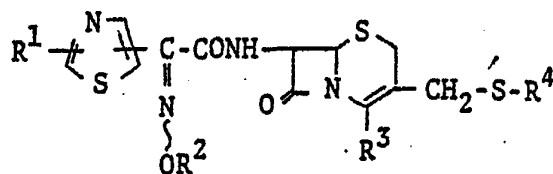
15 Los compuestos objeto de la presente invención (I) son nuevos compuestos que pueden ser preparados por los procedimientos 1 a 4 que se mencionan a continuación.

Procedimiento 1



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

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

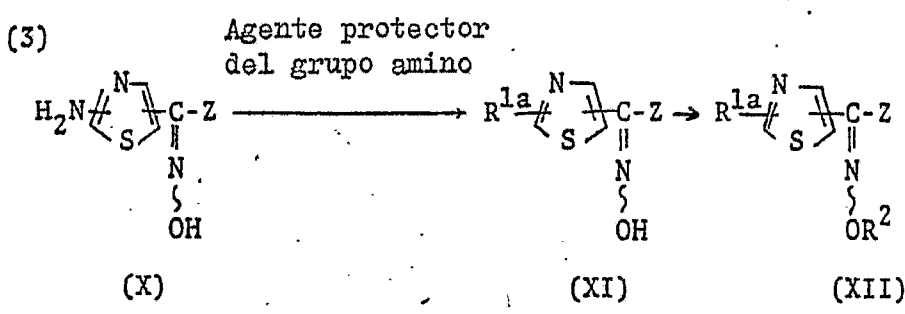
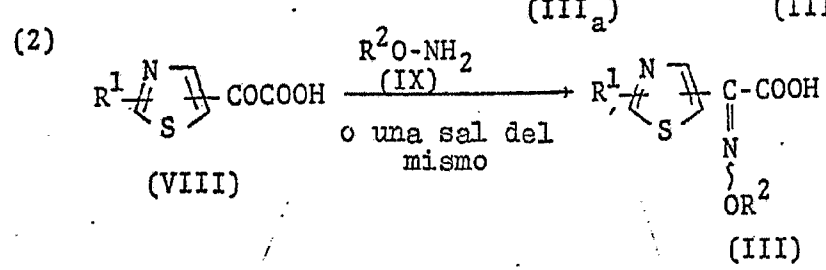
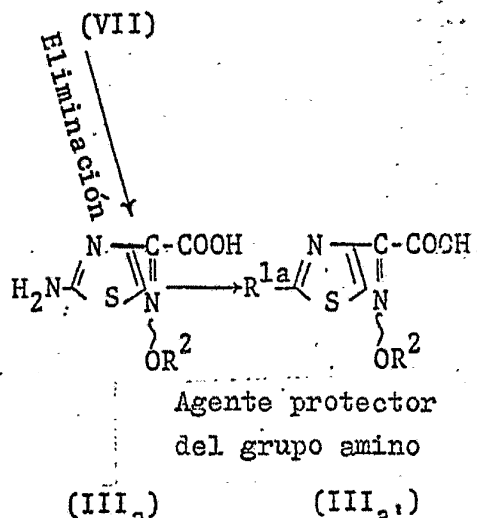
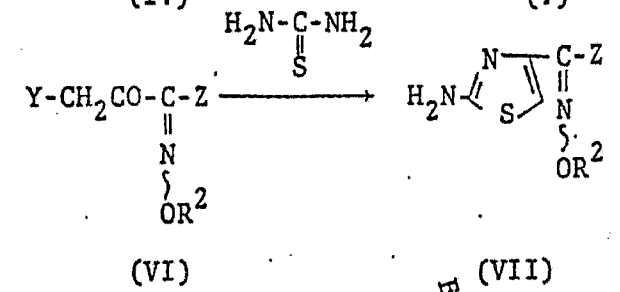
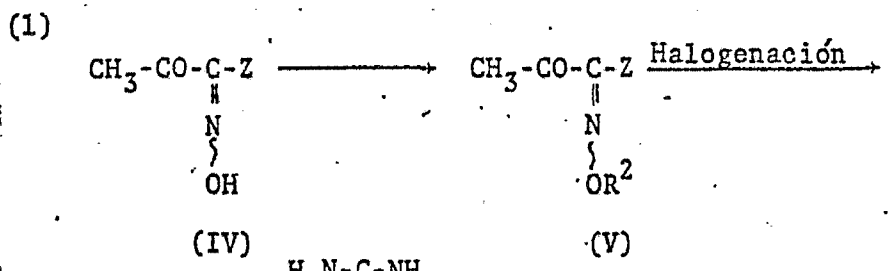


(I)

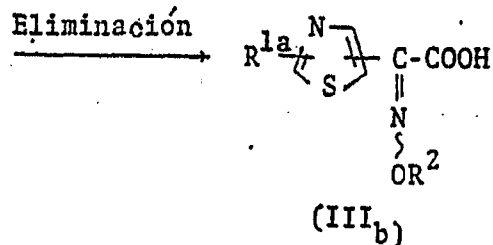
o una sal del mismo

30

1
5
10
15
20
25
30
3109



1

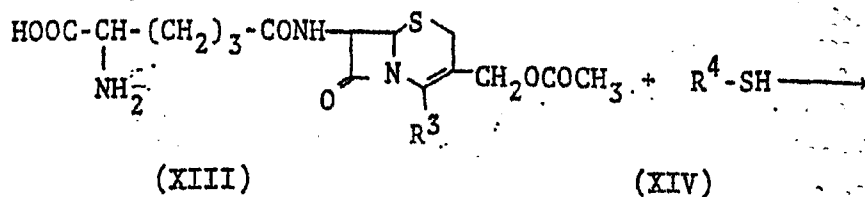


5

donde R¹, R^{1a} y R² son cada uno de ellos como se han definido arriba, Z es un carboxi protegido e Y es halógeno.

El otro compuesto de partida (II) puede prepararse por los procedimientos que se ilustran a continuación.

10

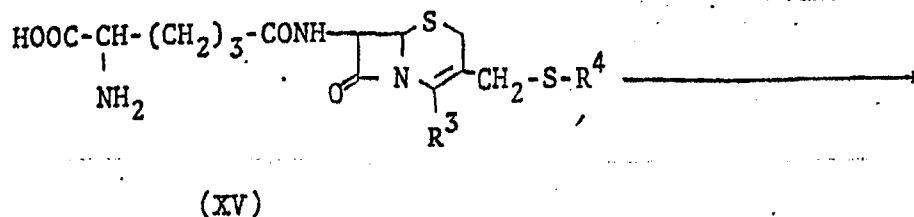


15

o una sal del mismo

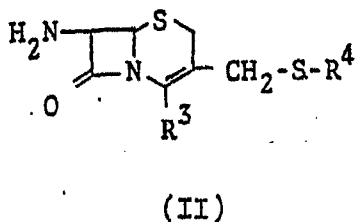
o su derivado reactivo en el grupo mercapto

20



o una sal del mismo

25



o una sal del mismo

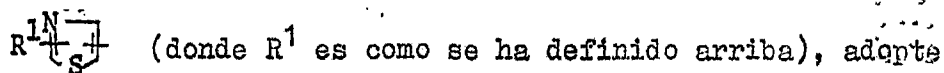
30

donde R³ y R⁴ son cada uno de ellos como se han definido

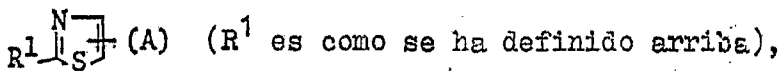
1 -arriba.

En lo que respecta a los compuestos objeto de las fórmulas (I), (Ib), y (Id), y a los compuestos de partida de las fórmulas (Ia), (Ic), (III), (IIIa), (IIIa'), (IIIb), (VII), (VIII), (X), (XII) y (XVI) ha de entenderse que dichos compuestos objeto de partida incluyen isómeros tautó-

5 (VII), (VIII), (X), (XII) y (XVI) ha de entenderse que dichos compuestos objeto de partida incluyen isómeros tautómeros en lo que respecta a sus grupos diazol. Es decir, que en el caso de que el grupo representado por la fórmula



en la fórmula de dichos compuestos objeto y de partida, la fórmula:

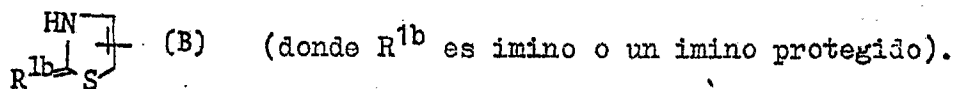


dicho grupo de la fórmula:



15

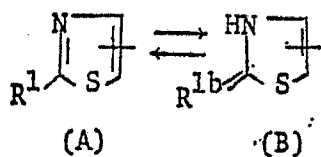
también alternativamente por su fórmula tautómera:



Es decir que ambos de dichos grupos (A) y (B) están en el estado de equilibrio como formas denominadas tautómeras,

20

que pueden representarse mediante el siguiente equilibrio.



25

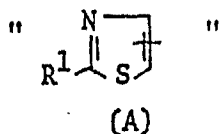
(donde R^1 y R^{1b} son cada uno de ellos como se han definido arriba).

Estos tipos de tautomerismo entre compuestos de 2-aminotiazol y compuestos de 2-iminotiazolina, como se han indicado arriba, han sido muy conocidos en la biblio-

30

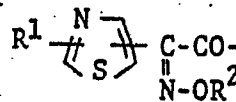
3109

1 -grafía, y es evidente para una persona experta en la técnica que ambos isómeros tautómeros están en equilibrio y son fácilmente convertibles uno en otro y, por consiguiente, ha de entenderse que tales isómeros están incluidos dentro
 5 de la misma categoría del compuesto en sí. Por consiguiente, ambas formas tautómeras de los compuestos objeto y de los compuestos de partida, están claramente incluidos dentro del alcance de la presente invención. En la presente memoria y ejemplos, los compuestos objeto y de partida que incluyen el grupo de tales isómeros tautómeros, están representados mediante el empleo de las expresiones para ello, es decir, la fórmula:

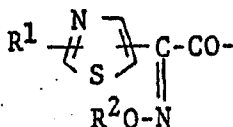


, solamente por razones de conveniencia.

Además, en lo que respecta a los compuestos objeto (I), (I_b) y (I_d), y a los compuestos de partida (I_a), (I_c), (III), (III_a), (III_{a'}), (III_b), (IV), (VII), (X) - (XII) y (XVI), ha de entenderse que dichos compuestos objeto y
 20 de partida incluyen el isómero sin, el isómero anti y una mezcla de los mismos. Por ejemplo, en lo que respecta al compuesto objeto (I), dicho isómero sin puede representarse por la estructura parcial de la fórmula

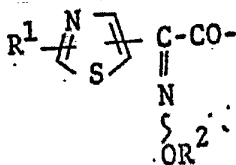


en su molécula, mientras que el correspondiente anti-isómero se representa por la estructura parcial de la fórmula



1 en su molécula, y en el caso de que sea conveniente para la explicación de esta invención expresar ambos isómeros sin y anti mediante una fórmula general, ésta se representa por la estructura parcial de la fórmula

5



10 En lo que respecta a los otros compuestos objeto y compuestos de partida mencionados arriba, el isómero sin y el isómero anti pueden referirse también a los mismos isómeros geométricos que se ilustran para el compuesto (I).

15 La sal adecuada y farmacéuticamente aceptable de los compuestos (I) del ácido 3,7-disustituido-3-cefem-4-carboxílico, objeto de la invención, son sales no tóxicas convencionales y pueden incluir una sal inorgánica, por ejemplo, una sal metálica, tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.) y una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal cálcica, sal magnésica, etc.), una sal amónica, etc., una sal orgánica, por ejemplo, una sal de amina orgánica, (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de etanolamina, 20 sal de dietanolamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina, etc.) etc., una sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc.), una sal de ácido inorgánico (por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.), o una sal con un aminoácido (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.) y similares.

30

3109

1 En las descripciones anteriores y subsiguientes
de la presente memoria, se explican con detalle, de la ma-
nera que sigue, ejemplos e ilustraciones adecuados de las
diversas definiciones que la presente invención pretende
5 incluir dentro de su alcance.

El término "inferior" pretende significar de 1 a
6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario.

El amino protegido y adecuado puede incluir un
grupo acilamino y un grupo amino substituídos por un grupo
10 protector convencional distinto del grupo acilo, tal como
arilalcoholo inferior (por ejemplo, bencilo, tritilo, etc.)
y similares.

El imino protegido y adecuado puede incluir un
grupo acilimino e imino substituídos por un grupo protector
15 convencional distinto del grupo acilo, tal como arilalcoholo
inferior (por ejemplo, bencilo, tritilo, etc.) y simila-
res.

El resto acilo adecuado en los términos "acilami-
no", "acilimino" y "aciloxi" puede incluir un grupo carba-
20 moilo, un grupo acilo alifático y un grupo acilo que con-
tenga un anillo aromático o heterocíclico. Y pueden ser
ejemplos adecuados de dicho acilo, alcanóilo inferior (por
ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutiri-
lo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo,
25 etc.), preferiblemente uno que tenga de 1 a 4 átomos de
carbono, más preferiblemente, uno que tenga de 1 a 2 áto-
mos de carbono; alcóxicarbonilo inferior, que tenga de 2
a 7 átomos de carbono (por ejemplo, metóxicarbonilo, etoxi-
carbonilo, propóxicarbonilo, 1-ciclopropiletóxicarbonilo,
30 isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, ter-butóxicarbonilo,

1 pentiloxicarbonilo, ter-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.; alcanosulfonilo inferior (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.);

5 arenosulfonilo (por ejemplo bencenosulfonilo, tosilo, etc.); aroílo (por ejemplo, benzóilo, toluoílo, naftoílo, ftaloílo, indancarboílo, etc.); arilalcanoílo inferior (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.);

10 arilalcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, etc.); y similares.

El resto acilo indicado arriba puede tener de 1 a 3 substituyentes adecuados, tales como halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor), hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etc.), alcoholo inferior (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.), alquenilo inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.), arilo (por ejemplo, fenilo, tolilo, etc.) o similares.

15

Un ejemplo preferible de acilamino puede ser alcancoilamino inferior o haloalcancoilamino inferior (más preferiblemente, trihaloalcancoilamino inferior) y un ejemplo preferible de aciloxi puede ser alcanciloxi inferior.

20

El grupo hidrocarbonado alifático pretende significar un hidrocarburo alifático recto, ramificado o cíclico, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede incluir alcoholo inferior, cicloalcoholo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior y similares. Y dicho grupo hidrocarbonado alifático puede tener de 1 a 2 substituyentes adecuados, tales como carboxi, carboxi protegido, ariltio, alcoholo inferior-tio, arilo, aciloxi, alcoxi inferior,

25

30

1 -ariloxi, un grupo heterocíclico o similares.

Un alcóhilo inferior y un resto de alcóhilo inferior adecuados en los términos de "alcóhilo inferior-tio", "carboxialcóhilo inferior" y "carboxialcóhilo inferior protegido" pueden incluir uno que puede ser ramificado, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, hexilo y similares.

El cicloalcóhilo inferior adecuado es uno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y puede incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El alqueno inferior adecuado es uno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y puede incluir, por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo y similares y, preferiblemente, uno que tenga de 2 a 4 átomos de carbono.

El alquino inferior adecuado es uno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y puede incluir etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo y similares y, preferiblemente, uno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono y, más preferiblemente, uno que tiene de 2 a 3 átomos de carbono.

El carboxi protegido y el resto carboxi protegido adecuados en el término "carboxialcóhilo inferior protegido" pueden incluir carboxi esterificado, en el cual dicho resto éster puede ser tal como éster alcohílico inferior (por ejemplo, éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster ter-butílico, éster pentílico, éster terpentílico, éster hexílico, éster 1-ciclopropiletílico, etc.), donde el resto alcóhilo inferior puede ser preferi-

1 -blemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un éster
alquénico inferior (por ejemplo éster vinílico, éster
alílico, etc.); un éster alquínico inferior (por ejemplo,
éster etínico, éster propínico, etc.); un éster alcohó-
5 lico inferior mono (o di o tri) halogenado (por ejemplo,
éster 2-yodoetílico, éster 2,2,2-tricloroetílico, etc.);
un éster alcanóilo inferior-oxi-alcohilo inferior (por
ejemplo éster acetoximetilo, éster propioniloximetílico,
éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster
10 pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-ace-
toxietílico, éster 2-propioniloxietílico, etc.); un éster
alcano-inferior-sulfonil-alcohilo inferior (por ejemplo
éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc.);
éster aril-alcohilo inferior, por ejemplo, éster fenil-al-
15 cohilo inferior que puede tener uno o más sustituyentes
adecuados (por ejemplo éster bencílico, éster 4-metoxiben-
cílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster
tritélico, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)me-
tílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxí-3,5-
20 -diterciario-butilbencílico, etc.);
éster arílico, que puede tener uno o más sustituyentes
adecuados (por ejemplo, éster fenílico, éster tolílico,
éster butilo terciario-fenílico, éster xilílico, éster me-
sitílico, éster cumenílico, etc.) y similares. Un ejemplo
25 preferido de carboxi protegido puede ser alcoxicarbonilo
inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo,
ter-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.), que tiene
de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente, uno que tiene
30 de 2 a 5 átomos de carbono.

1 El arilo y el resto arilo adecuados en los térmi-
nos "ariltio" y "ariloxi" pueden incluir fenilo, toli-
lo, xililo, mesitilo, omenilo, naftilo y similares, donde di-
cho grupo arilo puede tener de 1 a 3 substituyentes adecua-
5 dos, tales como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo
o flúor), hidroxilo y similares.

El alcoxi inferior adecuado puede incluir uno que
puede ser ramificado, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,
isopropoxi, butoxi, isobutoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexi-
10 loxi y similares.

El grupo heterocíclico adecuado significa un gru-
po heterocíclico saturado o insaturado, monocíclico o po-
licíclico, que contiene por lo menos un heteroátomo, tal
como un átomo de oxígeno, de azufre, de nitrógeno y simi-
15 lares.

Y un grupo heterocíclico especialmente preferi-
ble puede ser un grupo heterocíclico, tal como:
un grupo heteromonocíclico insaturado, de 3 a 8 miembros
(preferiblemente, de 5 a 6 miembros, que contiene de 1 a 4
20 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo,
imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo,
pirazinilo, piradizínilo, triazolilo, (por ejemplo, 4H-1,2,
4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo,
etc.); tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo o 2H-tetra-
25 zolilo), etc.;

Un grupo heteromonocíclico saturado, de 3 a 8
miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros), que contiene
de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolidinilo,
imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc;

30 un grupo heterocíclico condensado e insaturado,

1 que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolicinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc.;

5 un grupo heteromonocíclico insaturado, de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 5 a 6 miembros), que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heteromonocíclico saturado,
10 de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, morfolinilo, etc.; un grupo heterocíclico condensado e insaturado, que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo,
15 benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado; de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.;

20 un grupo heteromonocíclico saturado, de 3 a 8 miembros, (preferiblemente de 5 a 6 miembros), que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolidinilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado, de 3 a 8 miembros (preferiblemente, de 5 a 6 miembros), que contiene un átomo de azufre, por ejemplo tienilo, etc.;

25 un grupo heterocíclico condensado e insaturado, que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo,

30

3109

1 -lo, etc., y similares;

donde dicho grupo heterocíclico puede tener de 1 a 2 susti-
tuyentes adecuados tales como alcohilo inferior (por ejem-
plo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo,
5 pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc.); alqueni-
lo inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-bu-
tenilo, etc.);

arilo (por ejemplo, fenilo, toliilo, etc.); halógeno (por
ejemplo cloro, bromo, yodo o flúor; amino; dialcohilo in-
10 ferior-aminoalcohilo inferior (por ejemplo, dimetilamino-me-
tilo, dimetilaminoetilo, dietilaminopropilo, dietilaminobu-
tilo, etc.); o similares.

El grupo heteromonocíclico, de 5 miembros, que
contiene N, adecuado, significa un grupo heteromonocíclico,
15 de 5 miembros, saturado o insaturado, que contiene por lo
menos un átomo de nitrógeno, tal como un grupo heteromono-
cíclico de 5 miembros, insaturado, que contiene de 1 a 4
átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo,
imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-
20 -triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.),
tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo o 2H-tetrazolilo),
etc.; o un grupo heteromonocíclico de 5 miembros, saturado,
que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo,
pirrolidinilo, imidazolidinilo, etc.. y dicho grupo hetero-
25 monocíclico, de 5 miembros, que contiene N, tiene de 1 a 2
grupos alqueniilo inferior, como se ilustra arriba, como
sustituyente o sustituyentes.

El grupo adecuado que puede estar sustituido por
un grupo de la fórmula: R^4-S- puede incluir un resto áci-
do, tal como azido, halógeno, aciloxi o similares, donde

1 -el halógeno y el aciloxi son como se han ilustrado arriba.

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

5 Entre los ejemplos adecuados de cada uno de los grupos de los compuestos objeto, tal como se ha explicado e ilustrado arriba, sus ejemplos preferidos se ilustran de la manera siguiente:

ejemplo preferible de R^1 puede ser amino o alquil-amino (más preferiblemente, alcanóilo inferior-amino o halógeno-alcanóilo inferior-amino (lo más preferiblemente, trihalógeno-alcanóilo inferior-amino)); un ejemplo preferi-
10 ble de R^2 puede ser alcoholo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoholo inferior-tio-alcoholo inferior, arilo-alcoholo inferior (más preferiblemente, fenilo-alcoholo inferior), que pueden tener uno o dos halógenos, aciloxi-alcoholo inferior (más preferiblemente, alcanóilo inferior-oxi-alcoholo inferior), carboxi-alcoholo inferior, carboxi protegido-alcoholo inferior (más preferiblemente alcoxi inferior-carbonilo-alcoholo inferior), isoxazolilo-
15 alcoholo inferior o cicloalcoholo inferior; un ejemplo preferible de R^3 puede ser carboxi; y un ejemplo preferible de R^4 puede ser tetrazolilo, que tiene un grupo alquenilo inferior o triazolilo que tiene un grupo alquenilo inferior, con la condición de que R^2 no sea metilo cuando R^4 es tetrazolilo que tiene un grupo alquenilo inferior.
20
25

Los procedimientos para preparar los compuestos objeto de la presente invención, se explican con detalle en lo que sigue.

Procedimiento I

30 El compuesto objeto (I) o una sal del mismo, pue-

1 den prepararse por reacción del compuesto (II) o de su derivado reactivo en el grupo amino, o de una sal del mismo, con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxi, o una sal del mismo.

5 El derivado reactivo adecuado en el grupo amino del compuesto (II) puede incluir un imino del tipo de base de Schiff o su isómero de tipo enamina tautómera formado por la reacción del compuesto (II) con un compuesto carbónico, tal como ácido acetoacético o similares; un derivado de xililo formado por la reacción del compuesto (II) con un compuesto de xililo, tal como trimetilsilil-acetamida, bis(trimetilsilil)-acetamida o similares; un derivado formado por reacción del compuesto (II) con tricloruro de fósforo o fosgeno, y similares.

15 Una sal adecuada de los compuestos (II) y (III) puede incluir una sal de adición de ácido, tal como una sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, bencenosulfonato, toluensulfonato, etc.) o una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.); una sal metálica (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal magnésica, etc.); una sal amónica; una sal de amina orgánica (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de díciclohexilamina, etc.) y similares.

25 Un derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi del compuesto (III) puede incluir un halogenuro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. El ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido, una azida de ácido; un anhídrido de ácido mixto, con un ácido tal como ácido fosfórico substituí-

do (por ejemplo, ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc.), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcohilcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo, ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético, etc.) o ácido carboxílico aromático (por ejemplo, ácido benzoico, etc.); un anhídrido de ácido simétrico; una amida activada con imidazol, imidazol 4-substituído, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado (por ejemplo, éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico $/(\text{CH}_3)_2\overset{\dagger}{\text{N}}=\text{CH}-/$, éster vinílico, éster propargílico, éster para-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster diclorofenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster para-nitrofenílico, tioéster para-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolílico, etc.), o un éster con un compuesto N-hidroxi (por ejemplo, N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxitfalimida, 1-hidroxi-6-cloro-1H-benzotriazol, etc.), y similares. Estos derivados reactivos pueden seleccionarse opcionalmente de entre ellos, de acuerdo con la clase de compuesto (III) a utilizar.

La reacción se realiza usualmente en un disolvente convencional, tal como agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina o cualesquiera otros disolventes orgánicos que no

1 -influyan perjudicialmente sobre la reacción. Estos disol-
ventes convencionales pueden utilizarse también mezclados
unos con otros.

5 Cuando el compuesto (III) se utiliza en forma de
ácido libre o en forma de su sal, en la reacción, la reac-
ción se realiza preferiblemente en presencia de un agente
de condensación convencional, tal como N,N'-diciclohexilcar-
bodiimida; N-ciclohexil-N'-morfolinoetil-carbodiimida; N-ci-
clohexil-N'-(4-dietilamino-ciclohexil)carbodiimida; N,N'-
10 -dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida; N-etil-
-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; N,N-carbonilbis-(2-
-metilimidazol); pentametilenceteno-N-ciclohexilimina; di-
fenilceteno-N-ciclohexilimina; etoxiacetileno; 1-alcoxi-1-
-cloroetileno; fosfito de trialcoholo; polifosfato de etil-
15 lo; polifosfato de isopropilo; oxiclorigeno de fósforo; tri-
clorigeno de fósforo; clorigeno de tionilo; clorigeno de oxalilo;
trifenilfosfina; sal de 2-etil-7-hidroxibenzóisoxazolío;
sal intramolecular de hidróxido de 2-etil-5-(meta-sulfofe-
nil)isoxazolío; 1-(para-clorobencenosulfonilo)xi)-6-cloro-
20 -1H-benzotriazol; el reactivo denominado de Vilsmeier pre-
parado por reacción de dimetilformamida con clorigeno de tio-
nilo, fosgeno, oxiclorigeno de fósforo, etc.; o similares.

La reacción puede realizarse también en presen-
cia de una base inorgánica u orgánica, tal como un bicarbo-
25 nato de metal alcalino, tri-alcoholo inferior-amina, piri-
dina, N-alcoholo inferior-morfolina, N,N-di-alcoholo infe-
rior-bencilamina, o similares. La temperatura de reacción
no es esencial, y la reacción se realiza usualmente enfrian-
do o a la temperatura ambiente.

30 En la presente reacción, puede obtenerse un isó-

1 mero sin del compuesto objeto (I), preferiblemente, lleván-
do a cabo la presente reacción del compuesto (II) con el
correspondiente isómero sin del compuesto de partida (III),
por ejemplo, en presencia de un reactivo de Vilsmeier, co-
5 mo se ha mencionado arriba, etc., y en condiciones aproxi-
madamente neutras.

Procedimiento II

El compuesto objeto (I_p) o una sal del mismo,
10 puede prepararse sometiendo al compuesto (I_a) o una sal del
mismo, a una reacción de eliminación del grupo protector
amino.

La sal adecuada del compuesto (I_a) puede incluir
una sal metálica, una sal amónica, una sal de amina orgá-
15 nica y similares, tal como se ha mencionado anteriormente.

La presente reacción de eliminación se realiza
de acuerdo con un método convencional, tal como hidrólisis;
reducción; un método por reacción del compuesto (I_a), don-
de el grupo protector es el grupo acilo, con un agente de
20 iminohalogenación y, seguidamente, con un agente de imino-
sterificación y si es necesario, sometiendo el compuesto
resultante a hidrólisis; o de manera similar.

La hidrólisis puede incluir un método que utili-
ce un ácido o una base o hidrazina y similares. Estos méto-
25 dos pueden seleccionarse, según la clase de grupos protec-
tores a eliminar.

Entre estos métodos, la hidrólisis utilizando
un ácido es uno de los métodos más comunes y preferibles
para la eliminación de los grupos protectores, tales como
30 alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejemplo,

1 -ter-pentiloxycarbonilo, etc.), alcancilo, (por ejemplo,
formilo, etc.), cicloalcoxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo
substituído o no substituído (por ejemplo, benciloxycarbo-
5 nilo, benciloxycarbonilo substituído, etc.), feniltiosubsti-
tuído, aralcoholideno substituído, alcoholideno substituí-
do, cicloalcoholideno substituído, o similares. El ácido
adecuado puede incluir un ácido orgánico o un ácido inor-
gánico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético,
10 ácido bencenosulfónico, ácido para-toluenosulfónico, ácido
clorhídrico y similares, y el ácido preferible es un ácido
que pueda ser fácilmente separado de la mezcla de reacción
de una manera convencional, tal como por destilación bajo
presión reducida, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoro
15 acético, ácido clorhídrico, etc. El ácido adecuado para la
reacción puede seleccionarse de acuerdo con la clase de gru-
po protector que ha de ser eliminado. Cuando la reacción
de eliminación se lleva a cabo con el ácido, ésta puede
realizarse en presencia o en ausencia de disolvente. El di-
solvente adecuado puede incluir un disolvente orgánico,
20 agua o un disolvente que sea mezcla de ello. Cuando se uti-
liza ácido trifluoroacético, la reacción de eliminación
puede realizarse preferiblemente en presencia de anisol.

La hidrólisis utilizando hidrazina se aplica co-
múnmente para eliminar el grupo protector, por ejemplo,
25 succinilo o ftaloilo.

La hidrólisis con una base se aplica preferible-
mente para eliminar el grupo acilo, por ejemplo, halogeno-
alcancilo, por ejemplo, trifluoroacetilo, etc.), etc. La
base adecuada puede incluir una base inorgánica o una base
30 orgánica. La hidrólisis utilizando una base, se realiza

1 frecuentemente en agua o en un disolvente orgánico hidrófi-
lo, o en un disolvente que es mezcla de ellos. La base pre-
ferible puede ser, acetato de metal alcalino.

5 Entre los grupos protectores, el grupo acilo pue-
de eliminarse generalmente por la hidrólisis que se ha men-
cionado arriba, o por la otra hidrólisis convencional. En
el caso de que el grupo acilo sea alcóxicarbonilo substi-
tuido por halógeno u 8-quinoliloxycarbonilo, estos se eli-
minan por tratamiento con un metal pesado, tal como cobre,
10 zinc o similares.

La eliminación por reducción se aplica general-
mente para eliminar el grupo protector, por ejemplo, halo-
alcóxicarbonilo (por ejemplo, tricloroetoxycarbonilo, etc.),
aralcóxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ejem-
15 plo, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido,
etc.), 2-piridilmetoxycarbonilo, etc. La reducción adecua-
da puede incluir, por ejemplo, la reducción con borohidru-
ro de metal alcalino (por ejemplo, borohidruro sódico,
etc.) y similares.

20 Entre los grupos protectores, el grupo acilo pue-
de eliminarse por tratamiento con un agente iminohalogenan-
te (por ejemplo, oxiclóruo de fósforo, pentaclóruo de
fósforo, etc.) y con un agente iminoeterificante, tal como
alcohol inferior (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), si
25 es necesario, seguido por hidrólisis. La temperatura de reac-
ción no es esencial y puede seleccionarse adecuadamente de
acuerdo con la clase del grupo protector amino y del méto-
do de eliminación, tal como se ha mencionado arriba, y la
reacción presente se realiza preferiblemente en condicio-
nes suaves, tales como enfriando, a la temperatura ambien-

1 te o a una temperatura ligeramente elevada.

La presente invención incluye dentro de su alcance, el caso de que el carboxi protegido se transforme en el grupo carboxi libre de acuerdo con las condiciones de reacción, en el curso de la reacción o en el tratamiento posterior.

Procedimiento 3

10 El compuesto objeto (I_d) o una sal del mismo pueden prepararse sometiendo el compuesto (I_c) o una sal del mismo, a una reacción de eliminación del grupo protector carboxi.

La sal adecuada del compuesto (I_c) puede referirse a las ilustradas para el caso del compuesto (I_a).

15 La presente reacción de eliminación se realiza de acuerdo con un método convencional, tal como hidrólisis o similar. La hidrólisis puede incluir un método que utiliza un ácido o base, y similares. Estos métodos pueden ser seleccionados según la clase de grupos protectores que han de ser eliminados.

20 La hidrólisis utilizando un ácido es uno de los métodos más comunes y preferibles para eliminar los grupos protectores, tales como fenil-alcoholo inferior, fenilo substituído-alcoholo inferior, alcoholo inferior, alcoholo inferior substituído, o similares. El ácido adecuado puede incluir un ácido inorgánico o un ácido orgánico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido benceno-sulfónico, ácido para-toluensulfónico, ácido clorhídrico, y similares. La presente reacción puede realizarse en presencia de anisol. El ácido adecuado para la reacción puede

30

1 seleccionarse de acuerdo con el grupo protector que ha de ser eliminado y de acuerdo con otros factores.

La hidrólisis utilizando un ácido puede realizarse en presencia de un disolvente, tal como un disolvente orgánico, agua o una mezcla de estos disolventes.

La temperatura de reacción no es crítica y puede ser seleccionada adecuadamente según la clase del grupo protector y el método de eliminación, realizándose la presente reacción, preferiblemente, en unas condiciones suaves, tales como enfriando, a la temperatura ambiente o calentando ligeramente.

La presente invención incluye dentro de su alcance, los casos en los que el grupo carboxi protegido por R^3 , se transforme en el grupo carboxi libre; y en el que el grupo amino protegido se transforma en el grupo amino libre durante la reacción o el tratamiento posterior en la presente reacción.

Procedimiento 4

20 El compuesto objeto (I) o una sal del mismo puede prepararse por reacción del compuesto (XVI) o de una sal del mismo, con el compuesto (XVII) o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

La sal adecuada del compuesto (XVI) puede referirse a las ilustradas para el caso del compuesto (II).

El derivado reactivo adecuado en el grupo mercapto, del compuesto (XVII), puede incluir una sal metálica, tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.) o similares.

La presente reacción puede realizarse en un di-

1 -solvente, tal como agua, tampón de fosfato, acetona, cloro-
formo, nitrobenzeno, cloruro de metileno, cloruro de etile-
no, dimetilformamida, metanol, etanol, éter, tetrahidrofu-
5 rano, sulfóxido de dimetilo, o cualquier otro disolvente
orgánico que no afecte de modo perjudicial a la reacción,
preferiblemente, en aquellos disolventes que tienen fuertes
polaridades. Entre los disolventes, los disolventes hidró-
filos pueden utilizarse mezclados con agua. La reacción se
realiza preferiblemente en un medio aproximadamente neutro.
10 Cuando el compuesto (XVI) o el compuesto (XVII) se utiliza
en una forma libre, la reacción se lleva a cabo, preferi-
blemente, en presencia de una base, por ejemplo, una base
inorgánica, tal como hidróxido de metal alcalino, carbona-
to de metal alcalino, bicarbonato de metal alcalino, una
15 base orgánica, tal como trialcohilamina y similares. La
temperatura de reacción no es esencial y la reacción se
realiza usualmente a la temperatura ambiente, bajo un ca-
lor tibio o con un ligero calentamiento.

20 La presente reacción incluye dentro de su alcan-
ce, el caso de que el amino protegido para el R¹, se trans-
forme en amino libre de acuerdo con la clase de grupo pro-
tector y/o condiciones de reacción.

Los procedimientos para preparar el compuesto de
partida (II) se explican con detalle en lo que sigue.

25 1. El compuesto (XV) o una sal del mismo puede
prepararse por reacción del compuesto (XIII) o de una sal
del mismo, con el compuesto (XIV) o con su derivado reac-
tivo en el grupo mercapto.

30 La sal adecuada del compuesto (XIII) puede refe-
rirse a las ilustradas para el caso del compuesto (I₂).

1 El derivado reactivo adecuado en el grupo mercap-
to del compuesto (XIV) puede incluir una sal metálica, tal
como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal sódica,
sal potásica, etc.) o similares.

5 La presente reacción puede realizarse en un di-
solvente tal como agua, acetona, cloroformo, nitrobenceno,
cloruro de metileno, cloruro de etileno, dimetilformamida,
metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, sulfóxido de dime-
tilo, o cualquier otro disolvente que no afecte perjudicial-
10 mente a la reacción, preferiblemente, en aquellos que tie-
nen fuertes polaridades. Entre los disolventes, los disol-
ventes hidrófilos pueden utilizarse mezclados con agua. La
reacción se realiza preferiblemente en unas condiciones
débilmente básicas o casi neutras. Cuando el compuesto
15 (XIII) y/o el compuesto de tiol (XIV) se utilizan en una
forma libre, la reacción se lleva a cabo, preferiblemente,
en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica,
tal como hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal
alcalino, bicarbonato de metal alcalino, de una base orgá-
20 nica, tal como trialcohilamina, piridina y similares. La
temperatura de reacción no es crítica y la reacción se rea-
liza usualmente a la temperatura ambiente o bajo un calen-
tamiento suave. El producto de reacción puede aislarse
desde la mezcla de reacción, por métodos convencionales.

25 2. El compuesto (II) o una sal del mismo, pue-
den prepararse sometiendo al compuesto (XV) o una sal del
mismo, a una reacción de eliminación del grupo 5-amino-5-
-carboxivalerilo.

La presente reacción de eliminación puede reali-
zarse por (i) reacción del compuesto (XV) o de una sal del

1 mismo, con un agente de sililación, (ii) por reacción del
compuesto resultante con agente de iminohalogenación y, se-
guidamente, (iii) por reacción del compuesto resultante con
agente iminoesterificante.

5 La sal adecuada del compuesto (XV) puede referir-
se a las ilustradas para el caso del compuesto (I_a).

El agente de sililación adecuado puede incluir
mono- o bis-trialcohilsililacetamida (por ejemplo, trimetil-
sililacetamida, bis(trimetilsilil)acetamida, etc.), trime-
10 tilclorosilano, dimetilclorosilano, hexametildisilazano, y
similares. La reacción del compuesto (XV) con un agente de
sililación, puede realizarse en presencia de una base, bajo
un calentamiento suave o bajo calentamiento.

El agente de iminohalogenación adecuado puede in-
15 cluir: tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tri-
bromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de
fósforo, cloruro de tionilo, fosgeno y similares. La tempe-
ratura de reacción no es esencial y la reacción se realiza
usualmente a la temperatura ambiente o bajo enfriamiento.

20 El agente de iminoesterificación adecuado que ha
reaccionado con el producto de reacción así obtenido, pue-
de incluir: un alcohol, un alcóxido metálico y similares.
El alcohol adecuado puede incluir: alcanol (por ejemplo,
metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, ter-buta-
25 nol, etc.), que puede estar substituído con alcoxi (por
ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.).
El alcóxido metálico adecuado puede incluir: alcóxido de
metal alcalino (por ejemplo, alcóxido sódico, alcóxido po-
tásico, etc.), alcóxido de metal alcalinotérreo (por ejem-
30 plo, alcóxido cálcico, alcóxido bórico, etc.) y similares.

1 La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se realiza usualmente bajo enfriamiento o a la temperatura ambiente.

5 El producto así obtenido se somete, si es necesario, a hidrólisis. La hidrólisis puede realizarse fácilmente, vertiendo en agua la mezcla de reacción obtenida arriba, pero puede haberse añadido anteriormente al agua un disolvente hidrófilo (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), una base (por ejemplo, bicarbonato de metal alcalino, triálcoolamina, etc.), o un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido, ácido acético, etc.).

10 En las reacciones anteriormente mencionadas y/o en el tratamiento posterior de las reacciones de la presente invención, los isómeros tautómeros anteriormente mencionados pueden ser transformados ocasionalmente en los otros isómeros tautómeros, incluyéndose dicho caso también en el alcance de la presente invención.

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

20 El compuesto objeto (I) y su sal farmacéuticamente aceptable, de la presente invención, son todos ellos compuestos nuevos, que muestran una alta actividad antibacteriana, inhiben el crecimiento de una amplia diversidad de microorganismos patógenos, incluidas las bacterias gram-positivas y gram-negativas, y son útiles como agentes antibacterianos.

1 Actualmente, con el fin de demostrar la utilidad
del compuesto objeto (I), en lo que respecta a algunos com-
puestos representativos de esta invención, se muestran en
lo que sigue los datos de ensayo sobre la actividad antibac-
5 teriana in vitro.

Compuestos de ensayo:

(1) Acido 7-[2-ciclopentiloxiimino-2-(2-amino-
tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiome-
10 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

(2) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-
-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin).

(3) Acido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-
-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
15 -4-carboxílico (isómero sin).

(4) Acido 7-[2-(2-propinil)oxiimino-2-(2-amino-
tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiome-
til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

(5) Acido 7-[2-metiltiometoxiimino-2-(2-amino-
tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-
20 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Actividad antibacteriana in vitro

Método de ensayo

25 La actividad antibacteriana in vitro se determi-
nó por el método de dilución doble en placa de agar, que
se describe seguidamente.

Una cantidad, la que cabe en un anillo, de un
30 cultivo nocturno de cada una de las cepas de ensayo en cal-

1 do de soja-tripticosa (10^8 células viables por ml) se ex-
 tendió en forma de franjas sobre agar de infusión de cora-
 zón (agar HI) que contenía concentraciones graduales de com-
 puestos de ensayo, y la concentración inhibidora mínima
 5 (CIM) se expresó en términos de microgramos/ml, después de
 incubación a 37°C , durante 20 horas.

Resultados del ensayo

10 Bacterias de ensayo	CIM (microgramos/ml) Compuestos de ensayo				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,39	0,78	0,78	1,56	1,56
15 Pseudomonas aeruginosa NCTC-10490	3,13	12,50	6,25	12,50	12,50

Para la administración terapéutica, el compuesto
 objeto (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de la
 presente invención, se utiliza en forma de preparación far-
 20 macéutica convencional, que contiene dicho compuesto, como
 ingrediente activo, mezclado con portadores farmacéutica-
 mente aceptables, tales como un excipiente orgánico o inor-
 gánico, sólido o líquido, que sea adecuado para la adminis-
 tración oral, parenteral o tópica. Las preparaciones far-
 25 macéuticas pueden estar en forma sólida, tales como cápsu-
 las, tabletas, grageas, ungüentos o supositorios, o en for-
 ma líquida para inyección, tales como soluciones, suspensio-
 nes o emulsiones. Si es necesario, se pueden incluir en
 las preparaciones anteriores, sustancias auxiliares, agen-
 30 tes estabilizadores, agentes humectantes o emulsificantes,

1 -temponadores y los otros aditivos comúnmente utilizados.

Aunque la dosificación de los compuestos puede variar y depender también de la edad, de las condiciones del paciente, de la clase de enfermedad, de la clase del compuesto (I) a aplicar, etc., una dosis simple media de 5 aproximadamente 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1.000 mg, del compuesto objeto (I) de la presente invención, ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de enfermedades debidas a infección por bacterias patógenas.

10 En general, puede administrarse a un paciente una dosis diaria comprendida entre 1 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 6.000 mg/kg de peso corporal, o incluso más.

15 Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan con el fin de ilustrar la presente invención.

Preparación de los compuestos de partida.

Preparación 1

20 (1) 21,3 g de 1-alil-1H-tetrazol-5-tiol se añadieron a 76-78°C, a una solución de 10,6 g de bicarbonato sódico en 220 ml de agua. A esto se añadieron 54,9 g de 7-(5-amino-5-carboxivalerámico)cefalosporanato sódico, a lo largo de 15 minutos, y se agitó la mezcla durante 80 minutos a 76-78°C. La mezcla de reacción se ajustó a pH 25 3,0 con ácido clorhídrico 6 N, enfriando con hielo, y se filtró. El filtrado se sometió a cromatografía en columna a través de resina de adsorción no iónica "Diaion HP-20" (marca registrada: preparada por Mitsubishi Chemical Industries Ltd.) y se eluyó con solución acuosa al 30% de alcohol isopropílico. El eluato se ajustó a pH 6,5 con so-

30

1 -lución acuosa al 28% de amoníaco, se concentró y se liofi-
lizó, para dar 21,7 g de 7-(5-amino-5-carboxivaleramido)-3-
-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato
amónico.

5 I.R. (Nujol): 3175, 1760, 1590 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ): 1,23-2,42 (6H, m), 3,12-3,97 (3H, m),
4,37 (2H, s ancho), 4,80-5,15 (3H, m),
5,15-5,51 (2H, m), 5,51-6,25 (2H, m),
8,77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

10 (2) 18,2 ml de N,N-dimetilanilina se añadieron a
una mezcla de 10,0 g de 7-(5-amino-5-carboxivaleramido)-3-
-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxilato
amónico, 20,9 ml de cloruro de trimetilsililo y 75 ml de
cloruro de metileno, y se agitó la mezcla a reflujo, duran-
15 te 2,5 horas. Se añadieron a ella 5,83 g de pentacloruro
de fósforo, a una temperatura entre -30 y -35°C , y se agi-
tó la mezcla durante 2 horas a la misma temperatura. Se
añadieron gota a gota a ella 38 ml de 2-etoxietanol, a la
misma temperatura, y se agitó la mezcla durante una hora a
20 la misma temperatura. Se añadieron a ella 80 ml de agua,
a una temperatura entre -5 y -10°C , a lo largo de 10 minu-
tos, y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos a
la misma temperatura. La capa acuosa se separó y se ajustó
a pH 4,2 con solución acuosa de amoníaco al 28%. Los pre-
25 cipitados se recogieron por filtración y se lavaron con 40
ml de acetona acuosa al 70% y 40 ml de metanol, y se seca-
ron para dar 4,1 g de ácido 7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-
-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico.

I.R. (Nujol): 3150, 1800, 1610, 1530 cm^{-1}

30 RMN (d_6 -DMSO, δ): 3,65 (2H, ABc, $J=18\text{Hz}$),

1 4,33 (2H, ABc, J=13Hz), 6,38-4,70
(7H, m).

Preparación 2

5 (1) 71,2 g de 2-(2-propiniloxiimino)-3-oxobuti-
rato de etilo (isómero sin) se obtuvieron por reacción de
56,7 g de 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero
sin) con 43 g de bromuro de 2-propinilo, en presencia de
72,3 g de carbonato potásico y 280 ml de N,N-dimetilforma-
10 mida.

I.R. (Película) : 3280, 3220, 2120, 1735, 1670
cm⁻¹.

(2) 61,6 g de 2-(2-propiniloxiimino)-3-oxo-4-
-clorobutirato de etilo (isómero sin) se obtuvieron por
15 reacción de 71,2 g de 2-(2-propiniloxiimino)-3-oxobutirato
de etilo (isómero sin) con 50,2 g de cloruro de sulfúrico
en 81 ml de ácido acético.

I.R. (película): 3300, 2130, 1745, 1720, 1675
cm⁻¹.

20 (3) 35,6 g de 2-(2-propiniloxiimino)-2-(2-amino-
tiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero sin) se obtuvieron
por reacción de 61 g de 2-(2-propiniloxiimino)-3-oxo-4-clo-
robutirato de etilo (isómero sin) con 20 g de tiourea, en
presencia de 35,8 g de acetato sódico trihidrató, 150 ml
25 de agua y 180 ml de etanol.

I.R. (Nujol): 3290, 2220, 1729 cm⁻¹.

(4) 1,924 g de ácido 2-(2-propiniloxiimino)-2-
-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin) se obtuvieron
por hidrólisis de 2,8 g de 2-(2-propiniloxiimino)-2-(2-ami-
30 notiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin), en presencia

1 de 22,17 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, 23 ml de metanol y 20 ml de tetrahidrofurano.

I.R. (Nujol) : 2190, 1740 cm^{-1} .

5 Preparación 3

Se añadieron 107 g de ácido fórmico a 239 g de anhídrido acético, enfriando con hielo, y se agitó la mezcla durante una hora a 50°C y, seguidamente, se enfrió a 20°C. A la mezcla se añadieron 135 g de ácido 2-(2-propiniloxiimino)-2-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin) y se agitó la mezcla durante 3 horas a la temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron 400 ml de éter diisopropílico y, seguidamente, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropílico y, seguidamente, se secaron para dar 118,4 g de ácido 2-(2-propiniloxiimino)-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3250, 2130, 1685, 1600, 1560 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,53 (1H, m), 4,87 (2H, d, J=2Hz), 7,63 (1H, s), 8,61 (1H, s), 12,7 (1H, s ancho).

25 Preparación 4

A una solución de 30 g de ácido 2-(2-formamidotiazol-4-il)-glioxílico y 12,6 g de bicarbonato sódico en 1300 ml de agua, se añadieron 19,8 g de clorhidrato de alloxiamina, y se agitó la mezcla durante 7 horas a la temperatura ambiente, a pH 6. A la mezcla de reacción se añadieron 500 ml de acetato de etilo. Después de ajustar la mezcla a pH 1,9 con ácido clorhídrico al 10%, se separó la

1 -capa de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se
lavó con una solución acuosa de cloruro sódico, se secó
sobre sulfato magnésico y, seguidamente, se separó el di-
solvente por destilación. El residuo se pulverizó en éter
5 diisopropílico, se recogió por filtración y, seguidamente
se secó para dar 25,3 g de ácido 2-aliloxiimino-2-(2-forma-
midotiazol-4-il)acético (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3110, 1730, 1660, 1540 cm^{-1}

10 RMN (δ -DMSO, δ) : 4,70 (2H, m), 5,13-5,60 (2H,
m), 5,73-6,27 (1H, m), 7,57 (1H,
s), 8,35 (1H, s).

Preparación 5

15 (1) Se añadieron 35,2 g de cloruro de sulfurilo,
de una sola vez, a la solución agitada de 48,9 g de 2-etoxi-
imino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin) en 49 ml de áci-
do acético, a la temperatura ambiente, y se agitó a la mis-
ma temperatura durante una hora. Después de añadir la solu-
ción resultante a 200 ml de agua, se extrajo la solución
20 en cloruro de metileno. El extracto se lavó con una solu-
ción acuosa saturada de cloruro sódico, se neutralizó con
una solución acuosa de bicarbonato sódico y se lavó con
agua. La solución se secó sobre sulfato magnésico y se con-
centró bajo presión reducida, para dar 53,8 g de 2-etoxi-
25 imino-3-oxo-4-clorobutirato de etilo (isómero sin), un
aceite amarillo pálido.

30 (2) Una mezcla de 38,7 g de 2-etoxiimino-3-oxo-
-4-clorobutirato de etilo (isómero sin), 13,2 g de tiourea,
14,3 g de acetato sódico, 95 ml de metanol y 95 ml de agua,
se agitó a 48°C, durante 40 minutos. Después de ajustar la

1 -solución resultante a pH 6,5, con una solución acuosa de
bicarbonato sódico, los precipitados que se formaron se re-
cogieron por filtración y se lavaron con éter diisopropíli-
co para dar 14,7 g de 2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-
5 acetato de etilo (isómero sin), de punto de fusión 130 a
131°C.

I.R. (Nujol) : 3450, 3275, 3125, 1715, 1620 cm^{-1}

(3) 5 g de 2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-
-acetato de etilo (isómero sin) se añadieron a una mezcla
10 de 45,9 ml de hidróxido sódico 1 N y 30 ml de etanol, y se
agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas. Después
de separar el etanol desde la solución resultante, bajo
presión reducida, se disolvió el residuo en 60 ml de agua
y se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%. La so-
lución se sometió a salificación y los precipitados se re-
15 cogieron por filtración y se secaron para dar 2,9 g de áci-
do 2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin).

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

20 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,09
(2H, c, $J=7\text{Hz}$), 6,82 (1H, s),
7,24 (2H, s ancho).

(4) 100 g de ácido 2-etoxiimino-2-(2-aminotia-
zol-4-il)acético (isómero sin), 85,5 g de ácido fórmico y
25 190,1 g de anhídrido acético se trataron de una manera si-
milar a la de la Preparación 3, para dar 99,1 g de ácido
2-etoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acético (isómero
sin).

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

30 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,18 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,22
3109

1 (2H, c, J=6Hz), 7,56 (1H, s), 8,56
(1H, s), 12,62 (1H, s ancho)

Preparación 6

5 (1) 126,4 g de 2-hidroxiimino-2-(2-aminotiazol-
-4-il)acetato de etilo (isómero sin), 81,3 g de ácido fórmico y 180 g de anhídrido acético, se trataron de una manera similar a la de la preparación 3, para dar 109,6 g de 2-hidroxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin).

10 I.R. (Nujol) : 3320, 3140, 3050, 1710, 1555 cm^{-1}
FMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,30 (3H, t, J=7Hz), 4,33
(2H, c, J=7Hz), 7,54 (1H, s),
8,54 (1H, s), 11,98 (1H, s), 12,58
15 (1H, s).

(2) Una mezcla de 7,97 g de clorometiltiometano, 15,1 g de yoduro potásico en polvo y 79 g de acetona, se agitó a la temperatura ambiente, durante una hora, se filtró la mezcla resultante y se lavó con una pequeña cantidad de acetona. Las aguas de lavado y el filtrado se mezclaron y se añadieron a una suspensión agitada de 17,5 g de 2-hidroxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) y 15,5 g de carbonato potásico en polvo en 300 ml de acetona. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró y se lavó con acetona. Las aguas de lavado y el filtrado se mezclaron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, dos veces, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró a vacío. El residuo oleoso se sometió a cromatografía en

1 columna a través de gel de sílice y se eluyó con cloroformo, para dar 2,4 g de 2-metiltiomoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin), punto de fusión 130 a 131°C.

5 I.R. (Nujol) : 3160, 3125, 3050, 1740, 1695 cm^{-1}
RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,32 (3H, t, J=7Hz), 2,22
(3H, s), 4,38 (2H, c, J=7Hz), 5,33
(2H, s), 7,67 (1H, s), 8,56 (1H, s).

(3) Una mezcla de 2,4 g de 2-metiltiomoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero sin), 23,8 ml de hidróxido sódico acuoso 1 N y 19,8 ml de metanol, se agitó a 30°C durante 2,5 horas. La solución resultante se agitó a pH 7 con ácido clorhídrico al 10% y el metanol se separó por destilación a vacío. La solución acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, enfriando con hielo, y se extrajo con acetato de etilo, tres veces. Los extractos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para dar 1,13 g de ácido 2-metiltiomoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acético (isómero sin), punto de fusión 157°C (descomposición).

15 I.R. (Nujol) : 3210, 3160, 3075, 1700, 1555 cm^{-1}
20 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 2,24 (3H, s), 5,31 (2H, s),
7,61 (1H, s), 8,57 (1H, s), 12,73
25 (1H, s).

Preparación 7

De una manera similar a las utilizadas en las preparaciones 2 a 6, se obtuvieron los siguientes compuestos:

30
3109

1 (1) Acido 2-isopropoxilimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acético (isómero sin), punto de fusión 168 a 169°C (descomposición).

5 I.R. (Nujol) : 3200, 3130, 1710, 1600, 1560 cm^{-1}

(2) Acido 2-butoxilimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin).

10 I.R. (Nujol) : 3350, 3160, 3050, 1700, 1680,
1570 cm^{-1}

(3) Acido 2-hexiloxilimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin), punto de fusión 115 a 116°C (descomposición).

15 I.R. (Nujol) : 3170, 3070, 1720, 1700, 1660 cm^{-1}

RMN (δ -DMSO, δ) : 0,6-2,1 (11H, m), 4,15 (2H, t, J=6Hz), 7,53 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,69 (1H, s).

20 (4) Acido 2-(2-formiloxietoxi)imino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3200, 1710, 1690 cm^{-1}

(5) Acido 2-benciloxilimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acético (isómero sin).

25 I.R. (Nujol) : 3330, 3200, 3100, 1660, 1590 cm^{-1}

(6) Acido 2-etoxicarbonilmetoxilimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin), punto de fusión 112°C (descomposición).

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

1 (7) Acido 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin), punto de fusión 117°C (descomposición).

5 I.R. (Nujol): 3180, 3140, 1750, 1690, 1630 cm^{-1}

(8) Acido 2-(3-isoxazolil)metoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin), punto de fusión 110°C (descomposición).

10 I.R. (Nujol) : 3270, 3130, 1680, 1540 cm^{-1}

Preparación 8

15 (1) 40,0 g de 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo (isómero sin), 43,6 g de cloruro de 4-fluorobencilo, 60,0 ml de N,N-dimetilformamida, 52,0 de carbonato potásico y 60,0 ml de acetato de etilo, se trataron de una manera convencional, para dar 64,4 g de 2-(4-fluorobenciloxiimino)-3-oxobutirato de etilo (isómero sin).

20 I.R. (Película) : 3000, 2940, 1730, 1690, 1600 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,21 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,34 (3H, s), 4,26 (2H, c, $J=7,0\text{Hz}$), 5,32 (2H, s), 6,97-7,73 (4H, m).

25 (2) 64,0 g de 2-(4-fluorobenciloxiimino)-3-oxobutirato de etilo (isómero sin) y 35,6 g de cloruro de sulfuro y 70,0 ml de ácido acético, se trataron de una manera similar a la de la preparación 5-(1), para dar 29,55 g de 2-(4-Fluorobenciloxiimino)-3-oxo-4-clorobutirato de etilo (isómero sin).

30 I.R. (Película) : 1720, 1600 cm^{-1}

1 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,20 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 4,28
(2H, c, $J=7,0$ Hz), 4,87 (2H, s),
5,36 (2H, s), 7,00-7,75 (4H,
m).

5 (3) 29,0 g de 2-(4-fluorobenciloxiimino)-3-oxo-
-4-clorobutirato de etilo (isómero sin), 8,8 g de tiourea,
7,9 g de acetato sódico, 72,5 ml de agua, 60 ml de tetra-
hidrofurano y 72,5 ml de etanol, se trataron de una manera
similar a la de la preparación 5-(2), para dar 28,0 g de
10 2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetato
de etilo (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3450, 3150, 3100, 1710, 1620 cm^{-1}

15 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,23 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 4,30
(2H, c, $J=7$ Hz), 5,15 (2H, s),
6,90 (1H, s), 6,95-7,60 (4H, m).

(4) 25,5 g de 2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-(2-
-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin), 1,3 g de
1-metilimidazol, 118,3 ml de solución de hidróxido sódico
20 1 N, 250 ml de metanol y 200 ml de tetrahidrofurano, se
trataron de una manera similar a la de la Preparación 5-(3),
para dar 22,11 g de ácido 2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-(2-
-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin).

25 I.R. (Nujol) : 3650, 3450, 3300, 3150, 1630 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 5,16 (2H, s), 6,88 (1H, s),
7,04-7,66 (4H, m).

(5) 23,4 g de ácido 2-(4-fluorobenciloxiimino)-
-2-(2-aminotiazol-4-il)acético (isómero sin), 32,2 g de
30 bis-(trimetilsilil)acetamida, 49,9 g de anhídrido de 2,2,2-

1 -trifluoroacético y 234 ml de acetato de etilo seco, se
trataron de una manera similar a la de la Preparación 3,
para dar 18,9 g de ácido 2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-[2-
5 -(2,2,2-trifluoroacetamido)thiazol-4-il]acético (isómero
sin), punto de fusión 180 a 182°C.

I.R. (Nujol) : 3200, 3150, 1730 cm^{-1}

RMN (DMSO-d_6 , δ) : 5,25 (2H, s), 7,02-7,60
(4H, m), 7,72 (1H, s).

10

Preparación 9

(1) Los siguientes compuestos se obtuvieron ha-
ciendo reaccionar 2-hidroxiimino-3-oxobutirato de etilo
(isómero sin) con bromuro de ciclopentilo o con cloruro de
3,4-diclorobencilo, respectivamente, de una manera conven-
15 cional.

(i) 2-ciclopentiloxiimino-3-oxobutirato de eti-
lo (isómero sin), aceite.

I.R. (Película) : 1740, 1670, 1495, 1430 cm^{-1}

20

RMN (CCl_4 , δ) : 1,32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,4-2,2
(8H, m), 2,33 (3H, s), 4,27 (2H,
c, $J=7\text{Hz}$), 4,87 (1H, m).

(ii) 2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-3-oxobutira-
to de etilo (isómero sin), aceite.

25

I.R. (Película) : 1730, 1690, 1600, 1470, 1400,
1370, 1310, 1240, 1130, 1080,
1010 cm^{-1}

RMN (CCl_4 , δ) : 1,30 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2,30 (3H,
s), 4,30 (2H, c, $J=6\text{Hz}$), 4,47

30

3109

1 (2H, s), 7,00-7,53 (3H, m).

(2) Se obtuvieron los siguientes compuestos según una manera similar a la de la preparación 5-(1).

5 (1) 2-ciclopentiloximino-3-oxo-4-clorobutirato de etilo (isómero sin), aceite.

I.R. (Película) : 1750, 1735, 1465, 1435 cm^{-1}

RMN (CCl_4 , δ) : 1,33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,3-2,4
(8H, m), 4,28 (2H, c, $J=7\text{Hz}$),
10 4,46 (2H, s), 4,86 (1H, m).

(ii) 2-(3,4-diclorobenciloximino)-3-oxo-4-clorobutirato de etilo (isómero sin), aceite.

I.R. (Película) : 1740, 1710, 1590, 1470, 1400,
15 1370, 1320, 1260, 1200, 1130,
1010 cm^{-1}

RMN (CCl_4 , δ) : 1,37 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,23 (2H,
c, $J=6\text{Hz}$), 4,43 (2H, s), 5,27
(2H, s), 7,10-7,60 (3H, m).

20 (3) Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con una manera similar a la de la preparación 5-(2).

(1) 2-ciclopentiloximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero sin), punto de fusión 134-136°C.

25 I.R. (Nujol) : 3490, 3450, 3250, 3120, 1735,
1540, 1460 cm^{-1}

RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,62
(8H, s ancho), 4,27 (2H, c, $J=7\text{Hz}$),
4,70 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,20
30 (2H, s).
3109

1 (ii) 2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-(2-amino-
tiazol-4-il)-acetato de etilo (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3460, 1720, 1600, 1540, 1460,
1390, 1260, 1180, 1020, 1010,
5 880, 810 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,30
(2H, c, $J=7\text{Hz}$), 5,17 (2H, s),
6,93 (1H, s), 7,27-7,73 (3H, m).

10 (4) Los siguientes compuestos, se obtuvieron de
una manera similar a la de la preparación 5-(3).

(i) Acido 2-ciclopentiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acético (isómero sin), punto de fusión 186°C
(descomposición).

15 I.R. (Nujol) : 3330, 3120, 1635, 1450 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,1-2,2 (8H, m), 4,68 (1H,
m), 6,81 (1H, s), 7,18 (2H,
s ancho).

20 (ii) Acido 2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-(2-
aminotiazol-4-il)acético (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3430, 1660, 1590, 1400, 1010 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 5,23 (2H, s), 6,93 (1H, s),
25 7,30-7,77 (3H, m).

(5) Los siguientes compuestos se obtuvieron de
acuerdo con una manera similar a la de la preparación 3.

(i) Acido 2-ciclopentiloxiimino-2-(2-(2,2,2-tri-
fluoroacetamido)tiazol-4-il)acético (isómero sin).

30 I.R. (Nujol) : 3200, 3130, 1720, 1590, 1580 cm^{-1}

1 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,34-2,22 (8H, m), 4,81 (1H,
m), 7,71 (1H, s).

(ii) Ácido 2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-[2-
5 -(2,2,2-trifluoroacetamido)tiazol-4-il]acético (isómero
sin).

I.R. (Nujol) : 1720, 1580, 1300, 1260, 1200,
1160, 1150 cm^{-1}

10 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 5,40 (2H, s), 7,47-7,93 (4H,
m)

Ejemplo 1

15 0,80 g de ácido 2-aliloxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero sin) y 10 ml de acetato de etilo seco se añadieron a 0-5°C, con agitación, a una suspensión de reactivo de Vilsmeier, preparado a partir de 0,25 g de dimetilformamida seca y 0,528 g de oxocloruro de fósforo en 0,75 ml de acetato de etilo seco, por el método convencional, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, hasta dar una solución amarilla.

20 La solución se añadió a -10°C, con agitación, a una solución de 1,11 g de ácido 7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 2,96 g de trimetilsililacetamida en 15 ml de acetato de etilo seco, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura.

25 Después de añadir 15 ml de agua a la mezcla de reacción, se separó la capa de acetato de etilo y se extrajo con 30 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico. El extracto acuoso se acidificó a pH 2,0, con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con 150 ml de acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó. El residuo se

1 - pulverizó con éter diisopropílico para dar 1,48 g de un polvo incoloro de ácido 7-[2-aliloxiimino-2-(2-formamido-tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R. (Nujol) : 3180, 1775, 1665 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 9,68 (1H, d, J=8Hz), 8,51

(1H, s), 7,40 (1H, s), 5,60-6,33

(3H, m), 4,85-5,57 (7H, m), 4,27-

10

-4,77 (4H, m), 3,70 (2H, ABc,

J=18Hz).

Ejemplo 2

El reactivo de Vilsmeier se preparó a partir de 2,6 g de dimetilformamida seca, 5,4 g de oxiclорuro de fósforo y 10,4 ml de acetato de etilo seco, por el método convencional. A éste se añadieron 100 ml de acetato de etilo seco y, seguidamente, se le añadieron, a 0°C, 10,4 g de ácido 2-ciclopentiloxiimino-2-[2-(2,2,2-trifluoroacetamido)tiazol-4-il]acético (isómero sin). La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla resultante se añadió, a una temperatura inferior a -10°C, a una solución agitada de 9,6 g de ácido 7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 24,8 g de trimetilsililacetamida en 192 ml de acetato de etilo seco, y se agitó la mezcla durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se añadió agua. Se separó la capa de acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico (pH 7,5). La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo y se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%, después de añadir acetato de etilo y

30

1 tetrahidrofurano. Se separó la capa orgánica, se lavó con
agua, se secó sobre sulfato magnésico, se trató con carbón
vegetal activado y se concentró a sequedad. El residuo se
5 pulverizó con éter dietílico y el polvo se recogió por fil-
tración y se lavó con éter dietílico para dar 18,18 g de
ácido 7-[2-ciclopentiloxiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroaceta-
mido)tiazol-4-il}]acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tio-
metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 RMN (DMSO-d₆, δ) : 1,28-2,26 (8H, m), 3,73 (2H,
m), 4,39 (2H, ABc, J=14Hz), 4,77
(1H, m), 4,88-5,47 (5H, m), 5,70-
-6,52 (2H, m), 7,50 (1H, s),
9,67 (1H, d, J=8,0Hz)

15 Ejemplo 3

Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir de
0,4 g de dimetilformamida seca, 0,9 g de oxocloruro de fós-
foro y 1,6 ml de acetato de etilo seco, por el método con-
20 vencional. Se añadieron a éste 18 ml de acetato de etilo
seco y, seguidamente, se le añadieron, a 0°C, 1,3 g de áci-
do 2-etoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acético (isómero
sin). La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tem-
peratura. La mezcla resultante se añadió, a una temperatu-
ra inferior a -10°C, a una solución agitada de 1,8 g de
25 ácido 7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxílico y 4,6 g de trimetilsililacetamida en 36 ml
de acetato de etilo seco, y la mezcla se agitó durante una
hora a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se
añadieron 30 ml de agua. Se separó la capa de acetato de
30

1 etilo y se extrajo con solución acuosa saturada de bicarbo-
nato sódico (pH 7,5). La capa acuosa se lavó tres veces con
acetato de etilo y se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídri-
co concentrado, después de añadir 100 ml de acetato de eti-
5 lo. Se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con una
solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre
sulfato magnésico, se trató con un carbón vegetal activa-
do y se concentró a sequedad para dar 2,56 g de ácido
7-[2-etoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-
10 -(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
(isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3200, 1765, 1665 cm^{-1}

RMN (δ -DMSO, δ) : 1,26 (3H, t, J=7,0Hz); 3,68
15 (2H, m), 4,18 (2H, c, J=7,0Hz),
4,36 (2H, ABc, J=14,0Hz), 4,75-
-5,57 (5H, m), 5,68-6,40 (2H, m),
7,37 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,60
(1H, d, J=8,0Hz).

20 Ejemplo 4

Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir de
0,5 g de dimetilformamida seca, 1,3 g de oxiclорuro de fós-
foro y 2,0 ml de acetato de etilo seco, por el método con-
vencional. Se añadieron a éste 20 ml de tetrahidrofurano
25 seco y, seguidamente, se le añadieron, a 0°C, 1,6 g de áci-
do 2-(2-propinil)oxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acéti-
co (isómero sin). La mezcla se agitó durante 30 minutos a
la misma temperatura. La mezcla resultante se añadió a
-10°C, a una solución agitada de 2,0 g de ácido 7-amino-3-
30 -(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

1 y 5,1 g de trimetilsililacetamida en 40 ml de acetato de
etilo seco, y se agitó la mezcla durante una hora a una
temperatura entre -10 y -20°C. A la mezcla de reacción se
añadieron 30 ml de agua. Se separó la capa orgánica y se
5 extrajo con 30 ml de una solución acuosa saturada de bicar-
bonato sódico. La capa acuosa se ajustó a pH 2,2 con ácido
clorhídrico concentrado. Los precipitados se recogieron
por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar
2,40 g de un polvo incoloro de ácido 7-[2-(2-propinil)oxi-
10 imino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-
-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3310, 2170, 1780, 1680 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,49 (1H, m), 3,72 (2H, m),
15 4,38 (2H, ABc, J=14Hz), 4,57-5,52
(7H, m), 5,69-6,40 (2H, m); 7,46
(1H, s), 8,55 (1H, s), 9,75 (1H,
d, J=8Hz).

Ejemplo 5

20 Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir de
0,209 g de dimetilformamida seca, 0,434 g de oxiclورو de
fósforo y 0,75 ml de acetato de etilo seco, por el método
convencional. A éste se añadieron 6,5 ml de tetrahidrofura-
no seco y, seguidamente, se le añadieron a 0°C, 0,65 g de
25 ácido 2-metiltiometoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acé-
tico (isómero sin). La mezcla se agitó durante 30 minutos
a la misma temperatura. La mezcla resultante se añadió,
gota a gota a entre -5 y 0°C, a una solución agitada de
1,25 g de ácido 7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-
30 til-3-cefem-4-carboxílico en una mezcla de 10 ml de agua

1 y 10 ml de acetona, manteniendo el pH a 7,5 con trietilami-
na, y se agitó la mezcla durante 30 minutos, a la misma
temperatura, a pH 7,5. A la mezcla de reacción se añadieron
60 ml de acetato de etilo y la mezcla se ajustó a pH 2,5
5 con ácido clorhídrico al 10%. El material insoluble se se-
paró por filtración y el filtrado se extrajo dos veces con
acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron dos
veces con una solución acuosa saturada de cloruro sódico,
y se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se se-
10 paró por destilación y el residuo se pulverizó con éter
dietílico para dar 1,03 g de un polvo amarillento de ácido
7-[2-metilmetoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-ace-
tamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-
-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. (Nujol) : 3250, 3200, 1780, 1670, 1540 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 2,23 (3H, s), 3,72 (2H, s),

4,38 (2H, ABC, $J=14\text{Hz}$), 4,8-5,6

(7H, m), 5,7-6,4 (2H, m), 7,48

(1H, s), 8,55 (1H, s), 9,75 (1H,

20

d, $J=8\text{Hz}$), 12,69 (1H, s ancho).

Ejemplo 6

Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir de
0,74 g de dimetilforamida seca, 1,56 g de oxloruro de
25 fósforo y 2,0 ml de acetato de etilo seco, por el método
convencional. Se añadieron a éste 15 ml de tetrahidrofura-
no seco y, seguidamente, se le añadieron, a 0°C, 1,50 g de
ácido 2-(3-isoxazolil)metoxiimino-2-(2-Formamidotiazol-4-
-il)acético (isómero sin). La mezcla se agitó durante 30
30 minutos a la misma temperatura. La mezcla resultante se

1 -añadió, gota a gota, a entre -5 y 0°C, a una solución agi-
tada de 2,34 g de ácido 7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-
tiometil-3-cefem-4-carboxílico en una mezcla de 11,5 ml de
5 trietilamina, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la
misma temperatura, a pH 7,5. A la mezcla de reacción se
añadieron 60 ml de acetato de etilo y se ajustó la mezcla
a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10%. El material insoluble
se separó por filtración y el filtrado se extrajo dos
10 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se la-
varon dos veces con una solución acuosa saturada de cloru-
ro sódico y se secaron sobre sulfato magnésico. El disol-
vente se separó por destilación y el residuo se pulverizó
con éter dietílico para dar 2,15 g de un polvo amarillento
15 de ácido 7-[2-(3-isoxazolil)metoxiimino-2-(2-formamidoctia-
zol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3250, 1780, 1670, 1550 cm^{-1}

20 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,72 (2H, s), 4,40 (2H, ABc,
J=14Hz), 4,8-5,6 (7H, m), 5,6-6,5
(2H, m), 6,67 (1H, d, J=2Hz), 7,50
(1H, s), 8,56 (1H, s), 8,92 (1H,
d, J=2Hz), 9,80 (1H, d, J=8Hz),
25 12,72 (1H, s ancho).

Ejemplo 7

1,0 g de oxiclорuro de fósforo se añadieron, de
una vez, a una suspensión de 1,4 g de ácido 2-benciloxiimi-
no-2-(2-aminotiazol-4-il)-acético (isómero sin) en 14 ml
30 de tetrahidrofurano seco, a 2°C, y se agitó la mezcla du-
3109

1 - rante 15 minutos a 2-4°C. A esta mezcla se añadieron, gota
a gota, 1,0 g de trimetilsililacetamida y la mezcla resul-
tante se agitó durante 20 minutos a 2-6°C. Se le añadieron
1,0 g de oxiclورو de fósforo y se agitó la mezcla duran-
5 te 20 minutos. A esta mezcla se añadieron 0,5 g de dimetil
formamida seca, de una vez, a 4-6°C, y se agitó la mezcla
durende una hora hasta dar una solución transparente. Por
otra parte, se añadieron 5,3 g de trimetilsililacetamida a
una suspensión agitada de 1,8 g de ácido 7-amino-3-(1-alil-
10 -1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico en 27 ml
de acetato de etilo seco, y se agitó la solución durante
30 minutos a 40°C. A esta solución se añadió la solución
en tetrahidrofurano arriba obtenida, de una vez, a -30°C,
y la mezcla resultante se agitó durante una hora entre -5
15 y -20°C. A la mezcla de reacción se añadieron 30 ml de agua
y 20 ml de acetato de etilo. Se separó una capa orgánica
y se extrajo con solución acuosa de bicarbonato sódico. El
extracto se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico al 3%.
Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron
20 con agua para dar 0,85 g de ácido 7-[2-benciloxiimino-2-
-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 3230, 1780, 1675, 1635 cm^{-1}

25 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,67 (2H, m), 4,40 (2H, ABc,
J=15,0Hz), 4,85-5,56 (6H, m),
5,62-6,45 (2H, m), 6,77 (1H, s),
7,01-7,65 (7H, m), 9,71 (1H, d,
J=8Hz).

30

Ejemplo 8

3109

1 Se preparó el reactivo de Vilsmeier a partir de
0,44 g de dimetilformamida seca, 0,9 g de oxiclورو de
fósforo y 1,0 ml de acetato de etilo seco, por el método
convencional. Se añadieron a éste 20 ml de acetato de eti-
5 lo seco y, seguidamente, se le añadieron, a entre -5 y
-10°C, 1,1 g de ácido 2-metoxiimino-2-(2-formamidotiazol-
-4-il)-acético (isómero sin). La mezcla se agitó durante
10 minutos a la misma temperatura. La mezcla resultante se
añadió gota a gota, a 0-5°C y pH 6,5-7,5, con agitación,
10 a una solución de 2,12 g de ácido 7-amino-3-(4-alil-4H-1,2,
4-triazol-3-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico y 2 g de bi-
carbonato sódico en una mezcla de 20 ml de agua y 20 ml
de acetona, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a la
misma temperatura. La capa acuosa se separó y se evaporó
15 la acetona. La capa acuosa se ajustó a pH 3,0 con ácido
clorhídrico al 10%, enfriando con hielo y agitando. Los
precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con
agua y se secaron para dar 0,94 g de ácido 7-[2-metoxiimi-
no-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(4-alil-4H-1,
20 2,4-triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin).

I.R. (Nujol) : 3200, 1780, 1680, 1550 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,72 (2H, s ancho), 3,93

(3H, s), 4,20 (2H, s ancho), 4,65

25 (2H, m), 4,72-5,43 (3H, m), 5,55-

-6,45 (2H, m), 7,43 (1H, s), 8,55

(1H, s), 8,65 (1H, s), 9,68 (1H,

d, J=8Hz), 12,82 (1H, m).

Ejemplo 9

30 Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuer
3109

1 do con maneras similares a las de los ejemplos 1 a 8.

(1) Acido 7-[2-isopropoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tétrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R. (Nujol) : 3220, 1780, 1670 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,20 (3H, s), 1,32 (3H, s),
3,70 (2H, s ancho), 4,07-4,87 (3H,
m), 4,93-5,50 (4H, m), 5,67-6,23
(2H, m), 7,40 (1H, s), 8,50 (1H,
s), 9,58 (1H, d, J=8Hz).

10

(2) Acido 7-[2-butoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. (Nujol) : 3200, 1780, 1695, 1675, 1655 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 0,88 (3H, m), 1,10-2,01 (4H,
m), 3,71 (2H, m), 4,14 (2H, t,
J=7,0Hz), 4,38 (2H, ABc, J=14,0Hz),
4,83-5,51 (5H, m), 5,63-6,40 (2H,
m), 7,42 (1H, s), 8,56 (1H, s),
9,65 (1H, d, J=9,0Hz).

20

(3) Acido 7-[2-hexiloxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R. (Nujol) : 3175, 1780, 1757, 1684, 1640 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 0,84 (3H, m), 1,06-2,03 (8H,
m), 3,73 (2H, m), 4,14 (2H, t,
J=6,0Hz), 4,40 (2H, ABc, J=14,0Hz),
4,85-5,52 (5H, m), 5,75-6,45 (2H,

30

1 m), 6,97 (1H, s ancho), 7,41 (1H,
s), 8,54 (1H, s), 9,63 (1H, d,
J=8,0Hz).

5 (4) Acido 7- \square 2-(2-formiloxietoxi)imino-2-(2-for-
mamidotiazol-4-il)-acetamido \square -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-
tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3265, 1780, 1720, 1680 cm^{-1}

10 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,74 (2H, m), 4,13-4,70 (6H,
m), 4,85-5,53 (5H, m), 5,70-5,42
(2H, m), 7,48 (1H, s), 8,26 (1H,
s), 8,56 (1H, s), 9,69 (1H, d,
J=9,0Hz).

15 (5) Acido 7- \square 2-etoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-
-formamidotiazol-4-il)acetamido \square -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3500, 3280, 1780, 1735, 1690 cm^{-1}

20 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,24 (3H, t, J=7Hz), 3,74
(2H, s), 4,20 (2H, c, J=7Hz),
4,42 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,5-
-5,6 (5H, m), 5,7-6,4 (3H, m),
7,50 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,68
(1H, d, J=8Hz), 12,69 (1H, s an-
cho).

25

(6) Acido 7- \square 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-
-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido \square -3-(1-alil-1H-tetrazol-
-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3250, 1780, 1720, 1680, 1540 cm^{-1}

30

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,44 (9H, s), 3,71 (2H, ABc,

3109

1
5
J=18Hz), 4,37 (2H, ABc, J=14Hz),
4,62 (2H, s), 4,8-5,4 (5H, m), 5,5-
-6,4 (2H, m), 7,46 (1H, s), 8,52
(1H, s), 9,58 (1H, d, J=8Hz), 12,60
(1H, s ancho).

(7) Acido 7- \int 2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-
-il)-acetamido \int -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).

10
I.R. (Nujol) : 3350, 1780, 1675, 1635 cm⁻¹.

(8) Acido 7- \int 2-isopropoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-
-il)-acetamido \int -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15
I.R. (Nujol) : 3350, 3250, 1780, 1675, 1630 cm⁻¹.

(9) Acido 7- \int 2-butoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-
-il)acetamido \int -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).

20
I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1672 cm⁻¹.

(10) Acido 7- \int 2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-
-4-il)acetamido \int -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25
I.R. (Nujol) : 3350, 3240, 1780, 1675, 1630 cm⁻¹.

(11) Acido 7- \int 2-aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-
-4-il)-acetamido \int -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30
I.R. (Nujol) : 3350, 3210, 1778, 1675 cm⁻¹.

1 (12) Acido 7- \square 2-(2-propinil)-oxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R. (Nujol) : 3330, 2170, 1780, 1683, 1630 cm^{-1}

(13) Acido 7- \square 2-etoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R. (Nujol) : 3360, 3230, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}

(14) Acido 7- \square 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R. (Nujol) : 3330, 1780, 1730, 1680, 1630 cm^{-1}

(15) Acido 7- \square 2-metiltiometoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. (Nujol) : 3270, 1760, 1650, 1520 cm^{-1}

(16) Acido 7- \square 2-(3-isoxazolil)metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 I.R. (Nujol) : 3300, 1770, 1660, 1530 cm^{-1}

(17) Acido 7- \square 2-carboximetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido γ -3-(1-alil-1H-tiazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}

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

5 I.R. (Nujol) : 3350, 1775, 1670, 1530 cm^{-1}

(19) Acido 7-[2-ciclopentiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), punto de fusión 140 a 145°C (descomposición).

10 I.R. (Nujol) : 3300, 1770, 1660, 1620 cm^{-1}

15 (20) Acido 7-[2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)tiazol-4-il}-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3250, 3170, 1780, 1720, 1650 cm^{-1}

20 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,64 (2H, m); 4,34 (2H, ABc, J=14Hz), 4,79-5,44 (7H, m), 5,65-6,27 (2H, m), 6,95-7,61 (4H, m), 7,51 (1H, s), 9,83 (1H, d, J=8Hz).

25 (21) Acido 7-[2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), punto de fusión 157 a 161°C (descomposición).

I.R. (Nujol) : 3500, 1770, 1660, 1630, 1600 cm^{-1}

30 (22) Acido 7-[2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)tiazol-4-il}-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isó

1 -mero sin).

I.R. (Nujol) : 1770, 1650 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,72 (2H, m), 4,40 (2H, m),
5,00-5,43 (7H, m), 5,73-6,60 (2H,
5 m), 7,30-7,77 (4H, m), 9,90 (1H,
d, $J=8\text{Hz}$).

(23) Acido 7-[2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-
-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-
10 -il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), punto de
fusión 155 a 175°C (descomposición).

I.R. (Nujol) : 1770, 1660-1620, 1450 cm^{-1}

Ejemplo 10

15 Se añadieron 0,33 g de ácido clorhídrico concen-
trado a una solución de 1,30 g de ácido 7-[2-aliloxiimino-
-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetra-
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) en
13 ml de metanol, y se agitó la mezcla durante 4,5 horas
20 a la temperatura ambiente. El disolvente se separó por des-
tilación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en
25 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
La solución acuosa se lavó con 25 ml de acetato de etilo y
se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%. Los preci-
25 pitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua
y se secaron, para dar 0,95 g de un polvo incoloro de ácido
7-[2-aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-
-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 3210, 1778, 1675 cm^{-1}

30

3109

1 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,68 (2H, ABc, J=18Hz), 4,40-
 -4,71 (4H, m), 4,80-5,45 (7H,
 m), 5,64-6,24 (3H, m), 6,74
 (1H, s), 7,35 (2H, s ancho),
 5 9,62 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 11

Se añadieron 18,0 g de ácido 7-[2-ciclopentilo-
 xiimino-2-{2-(2,2,2-trifluoroacetamido)tiazol-4-il} acetami-
 10 do 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxí-
 lico (isómero sin) y 36 ml de tetrahidrofurano a una solu-
 ción agitada de 35,6 g de acetato sódico trihidrato en 360
 ml de agua. La mezcla se agitó durante 18 horas a la tempe-
 ratura ambiente y, seguidamente, el tetrahidrofurano se se-
 15 paró por destilación desde la mezcla de reacción. La solu-
 ción restante se ajustó a pH 3,0 con ácido clorhídrico al
 15% y los precipitados se recogieron por filtración, se la-
 varon con agua y se secaron, para dar 20 g de ácido 7-[2-
 -ciclopentiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido 7-3-
 20 -(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero sin). La sustancia cruda se purificó por cromatografía en columna de óxido de aluminio (60 ml) utilizando una solución acuosa al 3-5% de acetato sódico, como eluyente, para dar 8,31 g de compuesto objeto puro, de punto
 25 de fusión 140-145°C (descomposición).

I.R. (Nujol) : 3300, 1770, 1660, 1620 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6 , δ) : 1,16-2,26 (8H, m), 3,73 (2H,
 m), 4,41 (2H, ABc, J=14Hz), 4,68
 (1H, m), 4,89-5,52 (5H, m), 5,62-
 -6,43 (2H, m), 6,73 (1H, s),

1

9,51 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 12

5 0,9 g de ácido clorhídrico concentrado se añadieron, a la temperatura ambiente, a una solución de 2,4 g de ácido 7-[2-etoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) en una mezcla de 16,8 ml de metanol y 4,8 ml de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 10 3 horas a 30°C. El disolvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución acuosa se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH 2,8 con ácido clorhídrico concentrado. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron 15 para dar 1,72 g de ácido 7-[2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. (Nujol) : 3350, 1780, 1675, 1635 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,24 (3H, t, J=7,3Hz), 3,71 (2H, m), 4,13 (2H, o, J=7,3Hz), 4,37 (2H, ABc, J=13,5Hz), 4,80-5,53 (5H, m), 5,64-6,45 (2H, m), 6,77 (1H, s), 7,25 (2H, s ancho), 25 9,62 (1H, d, J=8,0Hz).

Ejemplo 13

30 A una solución de 2,0 g de ácido 7-[2-(2-propinil)-oxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-3109

1 --alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isó
mero sin) en 14 ml de metanol se añadieron 0,3 g de ácido
clorhídrico concentrado, y se agitó la mezcla durante 3,5
horas a la temperatura ambiente. El disolvente se separó
5 por destilación bajo presión reducida y el residuo se di-
solvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
La solución acuosa se lavó con acetato de etilo y se
ajustó a pH 2,8 con ácido clorhídrico concentrado. Los pre-
cipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua
10 y se secaron, para dar 1,43 g de ácido 7-[2-(2-propinil)-
oximino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-
-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3330, 2170, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}

15 RMN (δ -DMSO, δ) : 3,46 (1H, m), 3,70 (2H, m),
4,37 (2H, ABc, J=13,5Hz), 4,57-
-5,47 (7H, m), 5,60-6,49 (2H, m),
6,77 (1H, s), 7,25 (2H, s ancho),
9,64 (1H, d, J=8,0Hz).

20

Ejemplo 14

Una mezcla de 0,95 g de ácido 7-[2-metiltiome-
toxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-
-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin), 0,324 g de ácido clorhídrico concentrado, 9,5 ml de
25 metanol y 2 ml de tetrahidrofurano, se agitó durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente. El disolvente se separó por
destilación bajo presión reducida, y el residuo se disolvió
en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La
solución acuosa se lavó con 25 ml de acetato de etilo y se
ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipi-
30

1 - tados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron, para dar 0,78 g de ácido 7- \sphericalangle 2-metiltiomoxi-
imino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido-7-3-(1-alil-1H-tetra-
zol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R. (Nujol) : 3270, 1760, 1650, 1520 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 2,21 (3H, s), 3,72 (2H, s),

4,38 (2H, ABc, J=14Hz), 4,8-5,6

(7H, m), 5,7-6,4 (2H, m), 6,80

(1H, s), 7,26 (2H, s ancho), 9,66

(1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 15

Una mezcla de 1,5 g de ácido 7- \sphericalangle 2-(3-isoxazolil)-
metoxilimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido-7-3-(1-alil-
15 -1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero
sin), 0,497 g de ácido clorhídrico concentrado, 15 ml de
metanol y 3 ml de tetrahidrofurano, se agitó durante 2 ho-
ras a la temperatura ambiente. El disolvente se separó por
destilación bajo presión reducida, y el residuo se disol-
20 vió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico.
La solución acuosa se lavó con 25 ml de acetato de etilo
y se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico al 10%. Los pre-
cipitados se recogieron por filtración, se lavaron con
agua y se secaron, para dar 0,65 g de ácido 7- \sphericalangle 2-(3-isoxa-
25 zolil)metoxilimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido-7-3-(1-
-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isó-
mero sin).

I.R. (Nujol) : 3300, 1770, 1660, 1530 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,71 (2H, s), 4,40 (2H, d,

J=14Hz), 4,8-5,6 (7H, m), 5,6-6,5

30

3109

1 (2H, m), 6,62 (1H, d, J=2Hz), 6,83
 (1H, s), 7,29 (2H, s ancho), 8,92
 (1H, d, J=2Hz), 9,73 (1H, d, J=8Hz).

5 Ejemplo 16

Una mezcla de 0,9 g de ácido 7- \square 2-metoxiimino-
 -2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido γ -3-(4-alil-4H-1,2,4-
 -triazol-3-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin),
 0,3 ml de ácido clorhídrico concentrado, 7 ml de metanol y
 10 7 ml de tetrahidrofurano, se agitó durante 4,5 horas a la
 temperatura ambiente. El disolvente se separó por destila-
 ción bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una
 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución
 acuosa se lavó con 25 ml de acetato de etilo y se ajustó a
 15 pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%. Los precipitados se
 recogieron por filtración, se lavaron con agua y se seca-
 ron, para dar 0,5 g de ácido 7- \square 2-metoxiimino-2-(2-amino-
 tiazol-4-il)acetamido γ -3-(4-alil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-
 tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. (Nujol) : 3350, 1775, 1670, 1530 cm^{-1}

RMN (δ_6 -DMSO, δ) : 3,65 (2H, s ancho), 3,83 (3H,
 s), 4,15 (2H, s ancho), 4,58 (2H,
 m), 4,77-5,5 (3H, m), 5,58-6,33
 (2H, m), 6,73 (1H, s), 8,60 (1H,
 25 s), 9,58 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 17

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuer-
 do con maneras similares a las de los ejemplos 10 a 16.

30

(1) Acido 7- \square 2-benciloxiimino-2-(2-aminotiazol-

1 -4-il)-acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 3230, 1780, 1675, 1635 cm^{-1}

5 (2) Acido 7- γ -2-isopropoxilimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 3250, 1780, 1675, 1630 cm^{-1}

10 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,20 (3H, s), 1,30 (3H, s),
3,70 (2H, s ancho), 4,30 (3H, m),
4,97-5,40 (4H, m), 5,63-6,27 (2H,
m), 6,70 (1H, s), 9,55 (1H, d,
J=8Hz).

15 (3) Acido 7- γ -2-butoxilimino-2-(2-aminotiazol-4-
-il)acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1672 cm^{-1}

20 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 0,91 (3H, t, J=6,0Hz), 1,18-
-1,96 (4H, m), 3,73 (2H, m), 3,87-
-4,73 (4H, m), 4,83-5,57 (5H, m),
5,63-6,40 (2H, m), 6,74 (1H, s),
7,20 (2H, s ancho), 9,55 (1H, d,
J=8,0Hz).

25 (4) Acido 7- γ -2-hexiloxilimino-2-(2-aminotiazol-
-4-il)-acetamido γ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 3240, 1780, 1675, 1630 cm^{-1}

30 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 0,85 (3H, m), 1,00-2,00 (8H,

1 m), 3,68 (2H, m), 4,05 (2H, m),
 4,37 (2H, m), 4,80-5,47 (5H, m),
 5,60-6,47 (2H, m), 6,69 (1H, s),
 7,20 (2H, s ancho), 9,50 (1H, d,
 5 J=8,0Hz).

(5) Acido 7-[2-etoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R. (Nujol) : 3360, 3230, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}
 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,21 (3H, t, J=7Hz), 3,68
 (2H, s), 4,14 (2H, c, J=7Hz),
 4,38 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,8-
 -5,5 (5H, m), 5,6-6,4 (3H, m),
 15 6,80 (1H, s), 7,20 (2H, s ancho),
 9,48 (1H, d, J=8Hz).

(6) Acido 7-[2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. (Nujol) : 3330, 1780, 1730, 1680, 1630 cm^{-1}
 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 1,43 (9H, s), 3,67 (2H, s),
 4,37 (2H, ABc, J=14Hz), 4,56 (2H,
 s), 4,8-5,5 (5H, m), 5,6-6,4 (2H,
 m), 6,78 (1H, s), 7,20 (2H, s an-
 25 cho), 9,43 (1H, d, J=8Hz).

(7) Acido 7-[2-carboximetoxiimino-2-(2-amino-
 tiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30 I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}

1 (8) Acido 7- ζ 2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido ζ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin). Punto de fusión 157 a 161°C (descomposición).

5 I.R. (Nujol) : 3500, 1770, 1660, 1630, 1600 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,69 (2H, m), 4,39 (2H, ABc, J=14Hz), 4,75-5,48 (7H, m), 5,63-6,57 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,86-7,76 (4H, m), 9,67 (1H, d, J=8Hz).

10 (9) Acido 7- ζ 2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido ζ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), punto de fusión 155 a 175°C (descomposición).

15 I.R. (Nujol) : 1770, 1660-1620, 1450 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,63 (2H, m), 4,33 (2H, m), 4,93-5,37 (7H, m), 5,67-6,40 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,10-7,70 (3H, m), 9,73 (1H, d, J=8Hz).

20 Ejemplo 18

20 ml de ácido trifluoroacético se añadieron, enfriando con hielo, a una suspensión agitada de 2,05 g de ácido 7- ζ 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido ζ -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) en 2 ml de anisol, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se le añadió éter dietílico. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico, se

1 - secaron y se disolvieron en una solución acuosa de bicar-
 bonato sódico. Un material insoluble se separó por filtra-
 ción y el filtrado se ajustó a pH 3,2 con ácido clorhídri-
 co concentrado. Los precipitados se recogieron por filtra-
 5 ción, se lavaron con agua y se secaron para dar 0,8 g de
 ácido 7- \square 2-carboximetoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)ace-
 tamido \square -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
 boxílico (isómero sin).

10 I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}
 RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,68 (2H, ABc, J=19Hz), 4,36
 (2H, ABc, J=14Hz), 4,60 (2H, s),
 4,60-6,2 (7H, m), 6,80 (1H, s),
 7,24 (2H, s ancho), 9,51 (1H, d;
 15 J=9Hz).

Ejemplo 19

A una solución de 4,8 g de ácido 7- \square 2-aliloxi-
 imino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido \square cefalosporánico
 (isómero sin) en 100 ml de solución de tampón de fosfato
 20 de pH 6,4, se añadieron 2,1 g de 1-alil-1H-tetrazol-5-tiol
 y, seguidamente, se agitó la mezcla durante 2 horas a
 55-60°C. La mezcla de reacción se enfrió y se ajustó a pH
 3,0 con ácido clorhídrico al 3%. Los precipitados se reco-
 gieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron,
 25 para dar 2,0 g de ácido 7- \square 2-aliloxiimino-2-(2-aminotiazol-
 -4-il)acetamido \square -3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
 fem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 3210, 1778, 1675 cm^{-1}
 RMN (DMSO- d_6 , δ) : 3,68 (2H, ABc, J=18Hz),
 4,40-4,71 (4H, m), 4,80-5,45 (7H,
 30

1 m), 5,64-6,24 (3H, m), 6,74 (1H, s),
7,35 (2H, s ancho), 9,62 (1H, d,
J=8Hz).

5 Ejemplo 20

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con una manera similar a la del Ejemplo 19.

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

I.R. (Nujol) : 3180, 1775, 1665 cm^{-1}

(2) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
15 -cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3200, 1765, 1665 cm^{-1}

(3) Acido 7-[2-(2-propinil)oxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-
20 -cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3310, 2170, 1780, 1680 cm^{-1}

(4) Acido 7-[2-metiltiometoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
25 -cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3250, 3200, 1780, 1670, 1540 cm^{-1}

(5) Acido 7-[2-(3-isoxazolil)metoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
30 -cefem-4-carboxílico (isómero sin).

1 I.R. (Nujol) : 3250, 1780, 1670, 1550 cm^{-1}

(6) Acido 7-[2-benciloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5

I.R. (Nujol) : 3350, 3230, 1780, 1675, 1635 cm^{-1}

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

10

I.R. (Nujol) : 3200, 1780, 1680, 1550 cm^{-1}

(8) Acido 7-[2-isopropoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15

I.R. (Nujol) : 3220, 1780, 1670 cm^{-1}

(9) Acido 7-[2-butoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20

I.R. (Nujol) : 3200, 1780, 1695, 1675, 1655 cm^{-1}

(10) Acido 7-[2-hexiloxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25

I.R. (Nujol) : 3175, 1780, 1757, 1684, 1640 cm^{-1}

(11) Acido 7-[2-etoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

30

I.R. (Nujol) : 3500, 3280, 1780, 1735, 1690 cm^{-1}

1 (12) Acido 7-[2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

5 I.R. (Nujol) : 3250, 1780, 1720, 1680, 1540 cm^{-1}

(13) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 I.R. (Nujol) : 3350, 1780, 1675, 1635 cm^{-1}

(14) Acido 7-[2-isopropoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

15 I.R. (Nujol) : 3350, 3250, 1780, 1675, 1630 cm^{-1}

(15) Acido 7-[2-butoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

20 I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1672 cm^{-1}

(16) Acido 7-[2-hexiloxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)-acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

25 I.R. (Nujol) : 3350, 3240, 1780, 1675, 1630 cm^{-1}

(17) Acido 7-[2-(2-propinil)oxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3330, 2170, 1780, 1683, 1630 cm^{-1}

30 (18) Acido 7-[2-etoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-

1 --aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-
tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3360, 3230, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}

5 (19) Acido 7- \square 2-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-
-(2-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-
-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3330, 1780, 1730, 1680, 1630 cm^{-1}

10 (20) Acido 7- \square 2-metiltiometoxiimino-2-(2-amino-
tiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3270, 1760, 1650, 1520 cm^{-1}

15 (21) Acido 7- \square 2-(3-isoxazolil)metoxiimino-2-(2-
aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-
tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3300, 1770, 1660, 1530 cm^{-1}

20 (22) Acido 7- \square 2-carboximetoxiimino-2-(2-amino-
tiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiome-
til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3360, 1780, 1680, 1630 cm^{-1}

25 (23) Acido 7- \square 2-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-
-il)-acetamido 7-3-(4-alil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3350, 1775, 1670, 1530 cm^{-1}

30 (24) Acido 7- \square 2-ciclopentiloxiimino-2-(2-amino-

1 -tiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), de punto de fusión
140 a 145°C (descomposición).

5 I.R. (Nujol) : 3300, 1770, 1660, 1620 cm^{-1}

(25) Acido 7- \int 2-(4-fluorobenciloxiimino)-2-(2-
-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)-
tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) de punto de
fusión 157 a 161°C (descomposición).

10 I.R. (Nujol) : 3500, 1770, 1660, 1630, 1600 cm^{-1}

(26) Acido 7- \int 2-(3,4-diclorobenciloxiimino)-2-
-(2-aminotiazol-4-il)acetamido 7-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-
-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) de punto
de fusión 155 a 175°C (descomposición).

15 I.R. (Nujol) : 1770, 1660-1620, 1450 cm^{-1}

Referencia

20 El reactivo de Vilsmeier se preparó a partir de
0,526 g de dimetilformamida seca, 1,10 g de oxiclورو de
fósforo y 1,5 ml de acetato de etilo seco, por el método
convencional. Se añadieron a éste 10 ml de acetato de eti-
lo y, seguidamente, se le añadieron, a 0°C, 1,50 g de ácido
2-metoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)-acético (isómero
25 sin). La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tempe-
ratura. La mezcla resultante se añadió, a temperatura infe-
rior a -10°C, a una solución agitada de 2,32 g de ácido
7-amino-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-car-
boxílico y 6,18 g de trimetilsililacetamida en 30 ml de
30 acetato de etilo seco, y se agitó la mezcla durante una ho-

1 ra a la misma temperatura. La mezcla de reacción se extra-
jo mediante la adición de 20 ml de acetato de etilo y 30
ml de agua. La capa de acetato de etilo se separó y se ex-
trajo con 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbo-
5 nato sódico. La capa acuosa se ajustó a pH 2,0 con ácido
clorhídrico al 10%. Los precipitados se recogieron por fil-
tración, se lavaron con agua y se secaron para dar 2,60 g
de ácido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamidotiazol-4-il)acetá-
mido]-3-(1-alil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carbo-
10 xílico (isómero sin).

I.R. (Nujol) : 3200, 1770, 1710, 1665 cm^{-1}

RMN (d_6 -DMSO, δ) : 3,72 (2H, s ancho), 3,93 (3H,
s), 4,40 (2H, ABc, $J=14\text{Hz}$), 4,87-
15 -5,50 (5H, m), 5,73-6,37 (2H, m),
7,45 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,70
(1H, d, $J=8\text{Hz}$).

20

25

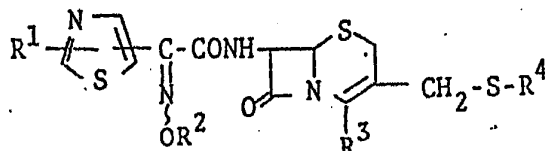
30

3109

- 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.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácido 3-cefem-4-carboxílico disustituidos en las posiciones 3 y 7 de la fórmula :



20 donde R¹ es amino o un amino protegido, R² es un grupo hidrocarbonado alifático, que puede tener un substituyente o substituyentes adecuados, R³ es carboxi o un carboxi protegido, y R⁴ es un grupo heteromonocíclico de 5 miembros, que contiene N, que tiene uno o varios grupos alquenilo inferior, con la condición de que R² no sea metilo cuando R⁴ es tetrazolilo que tiene un grupo alquenilo inferior, o sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que

25 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

