

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO (21) 485.063	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	16-10-1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los artículos que figuran en la presente Ley de Patentes y según el contenido de la memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
14916/76 23490/76 125826/76	12-4-76 7-6-76 19-10-76	Gran Bretaña " " Japón
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES ORIGINARIA
	C07D 277/42 // A61K 31/42	477.743
(64) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ACETICO"		
(71) SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		File: 1627-6 Div. II
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
(72) INVENTOR (ES)		
Takao Takaya, Takashi Masugi, Hisashi Takasugi. e Hirozu Kochi		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		(P.- 73.146)

MCG

POOR
QUALITY

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

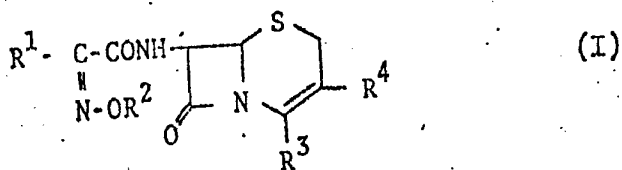
Por consiguiente, un objeto del presente invento
es proporcionar el isómero sin de los compuestos del ácido
3-cefem-4-carboxílico disustituido en las posiciones 3 y 7
15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son muy acti-
vos frente a un número de bacterias patógenas.

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

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

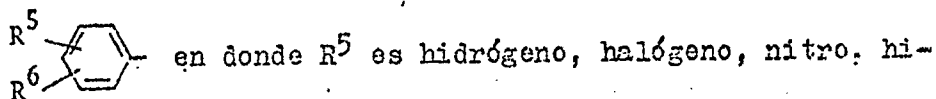
Todavía otro objeto más del presente invento es
proporcionar un método para el tratamiento de enfermedades
infecciosas originadas por bacterias patógenas en seres
30 humanos y animales.

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

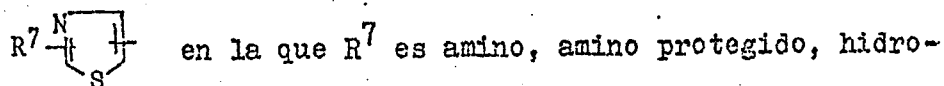


en la cual

10 R¹ es un grupo de la fórmula:



15 un grupo de la fórmula:



un grupo de la fórmula:

20 en la que R⁸ es alcoholo inferior y R⁹ es imi-
no, imino protegido u oxo;

R² es un grupo de hidrocarburo alifático que puede tener
sustituyente(s) adecuado(s);

25 R³ es carboxil o carboxil protegido; y

R⁴ es aciloximetil, hidroximetil, formil o un grupo tio-
metil heterocíclico que puede tener sustituyente(s) adecua-
do(s);

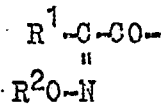
o R³ o R⁴ están unidos formando -COOCH₂-.

30

Respecto al presente invento, ha de advertirse

1 que este invento se caracteriza por proporcionar isómero
sin de compuestos del ácido 3-cefem-4-carboxílico disusti-
 tuido en las posiciones 3 y 7, que se representa por la
 fórmula (I), y pudiendo representarse dicho isómero sin
 5 por la estructura parcial de la fórmula: $R^1-C-CO-$ en sus
 " $N-OR^2$

moléculas, mientras que el isómero anti correspondiente se
 representa por la estructura parcial de la fórmula:



10

Por consiguiente, en las explicaciones detalla-
 das siguientes de este invento en esta memoria y reivindi-
 caciones, ha de entenderse que los isómeros sin de los com-
 puestos objeto del presente invento así como los compues-
 15 tos de partida de este invento están representados por la
 estructura parcial de la fórmula: $-C-CO-$ en sus moléculas,
 " $N-O-$

15

salvo que, en el caso de que sea conveniente durante la
 explicación de este invento se exprese tanto el isómero
 20 sin como el isómero anti por una fórmula general, se repre-
 sentan por la estructura parcial de la fórmula: $-C-CO-$

20

"
N
?
O
!

Los compuestos objeto del presente invento (I)
 25 son compuestos nuevos y pueden prepararse por los procedi-
 mientos 1 a 8 como se menciona a continuación.

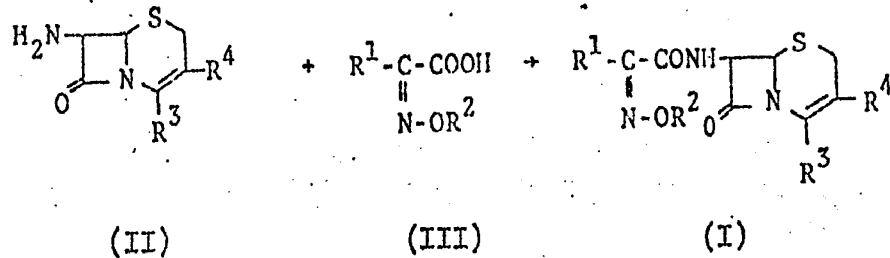
25

30

1

Procedimiento 1

5



(II)

(III)

(I)

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

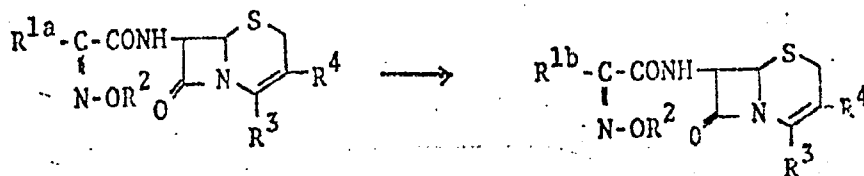
o su derivado reactivo en el grupo carboxi o una de sus sales.

o una de sus sales

10

Procedimiento 2

15



Eliminación del grupo protector del amino (o imino)

(IV)

(I_a)

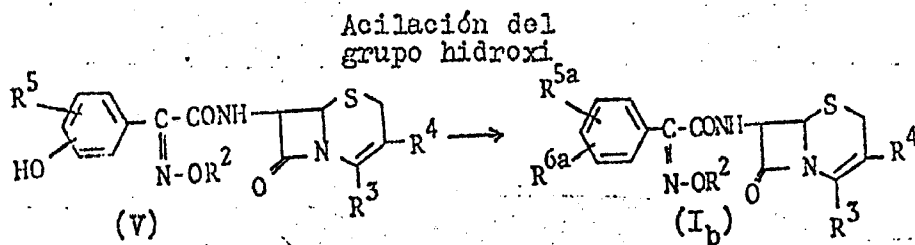
o una de sus sales

o una de sus sales

20

Procedimiento 3

25



(V)

(I_b)

o una de sus sales

o una de sus sales

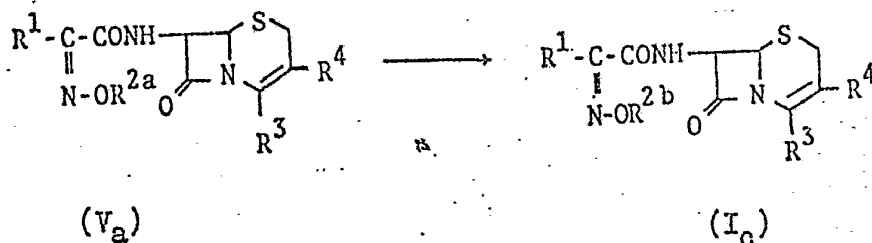
30

1

Procedimiento 4

Eliminación del grupo protector del carboxi

5



o una de sus sales

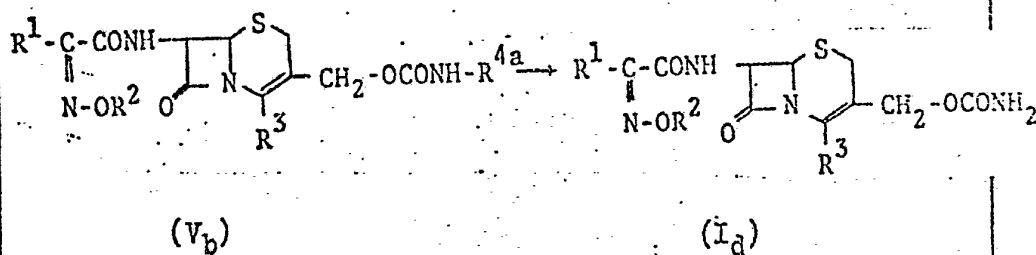
o una de sus sales

10

Procedimiento 5

Eliminación del grupo protector del amino

15

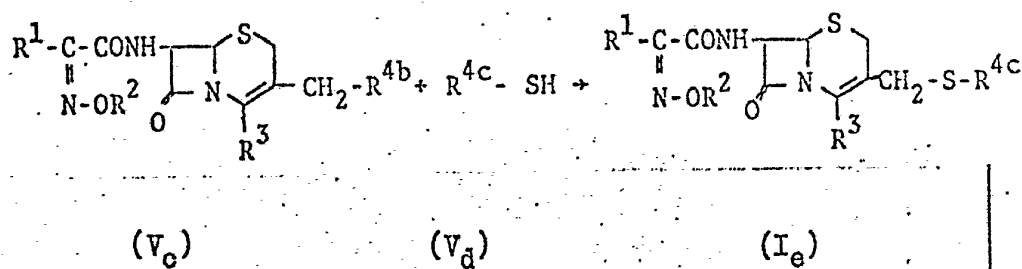


o una de sus sales

o una de sus sales

20

Procedimiento 6



25

o una de sus sales

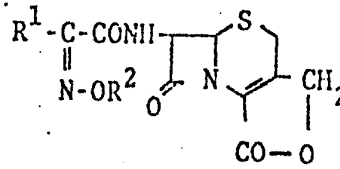
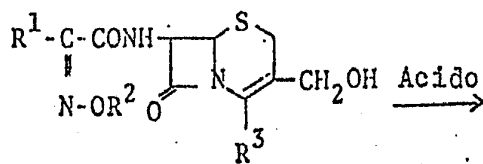
o su derivado reactivo en el grupo mercapto

o una de sus sales

30

Procedimiento 7

1



5

(V_e)

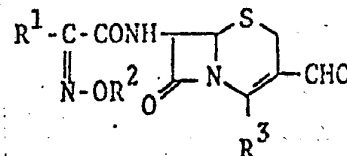
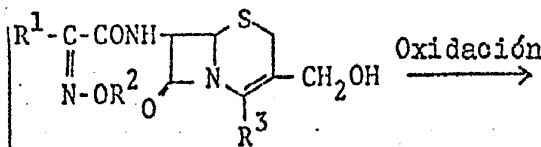
(I_f)

o una de sus sales

o una de sus sales

Procedimiento 8

10



(V_e)

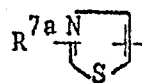
(I_g)

o una de sus sales

o una de sus sales

15 en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno como se han definido antes;

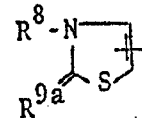
R^{1a} es un grupo de la fórmula:



en la que R^{7a} es amino protegido; o

20

un grupo de la fórmula

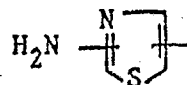


en la que R⁸ es como se ha definido antes y

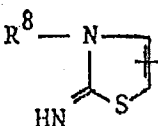
R^{9a} es imino protegido;

R^{1b} es un grupo de la fórmula:

25



un grupo de la fórmula:



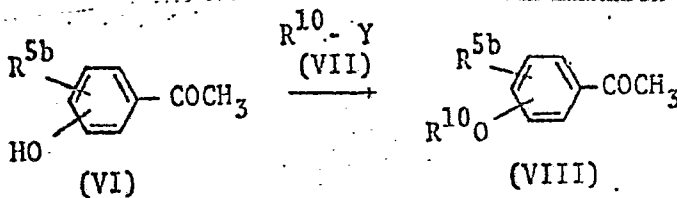
en la que R⁸ es como se ha definido antes;

30

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

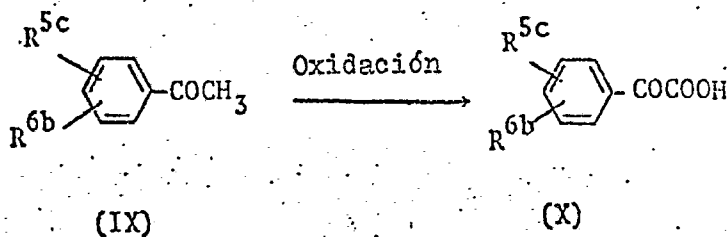
Entre los compuestos de partida, el compuesto de partida (III), incluyendo el isómero anti correspondiente son nuevos y pueden prepararse por los procedimientos que se ilustran por el esquema siguiente.

15



20

(ii)

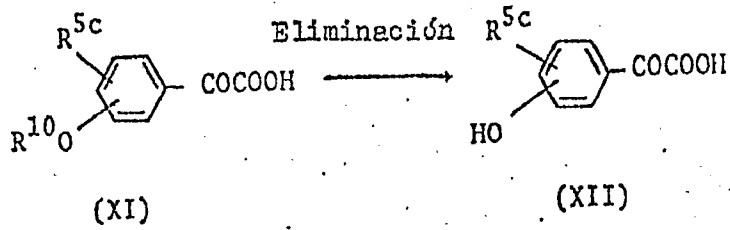


25

30

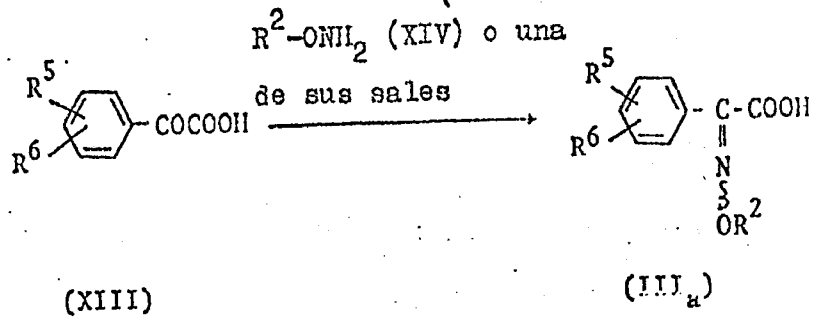
1

(iii)



5

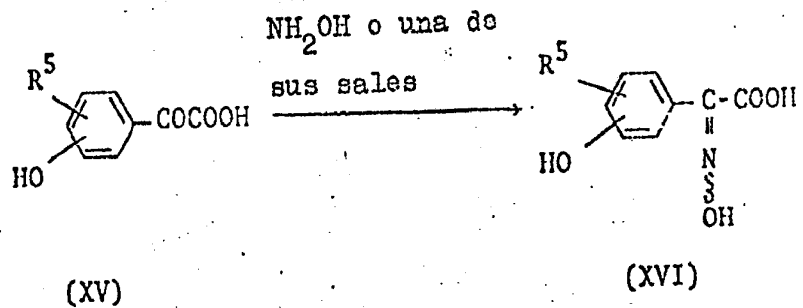
(iv)



10

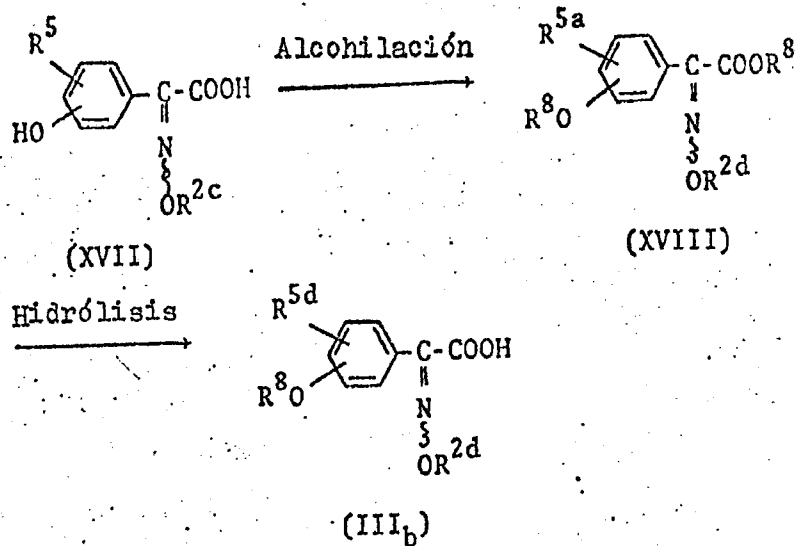
(2)

(i)



15

(ii)



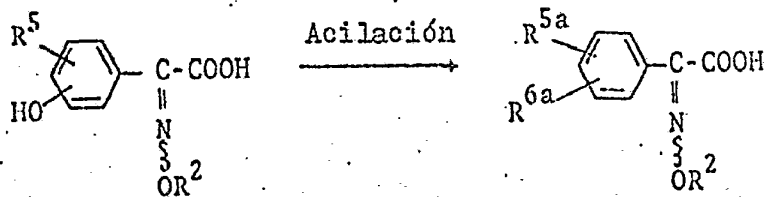
20

25

30

1

(3)

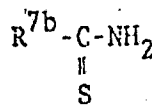
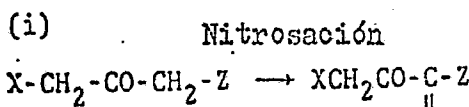


(XIX)

(III_c)

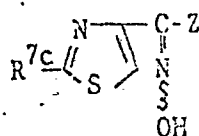
5

(4)



(XX)

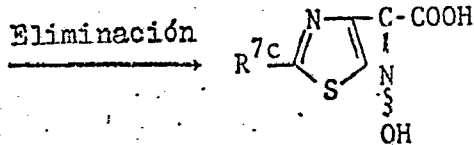
(XXII)



10

(XXI)

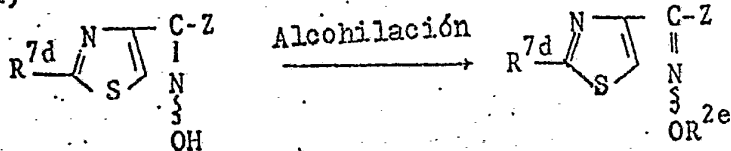
(XXIII)



15

(XXIII_a)

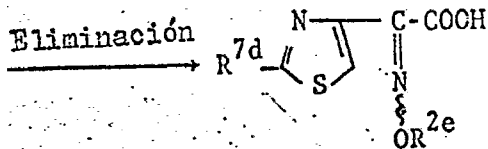
(ii)



20

(XXIV)

(XXV)

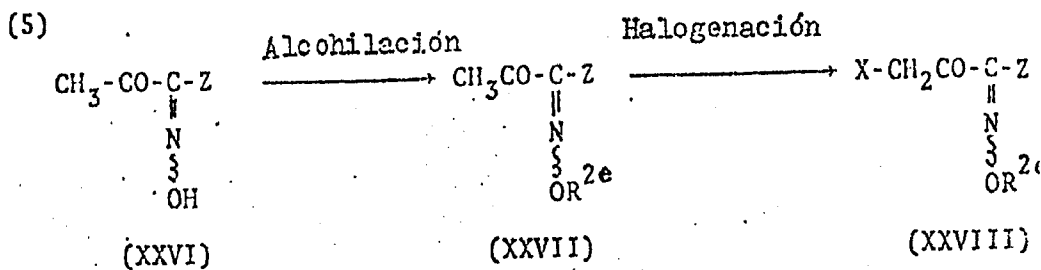


25

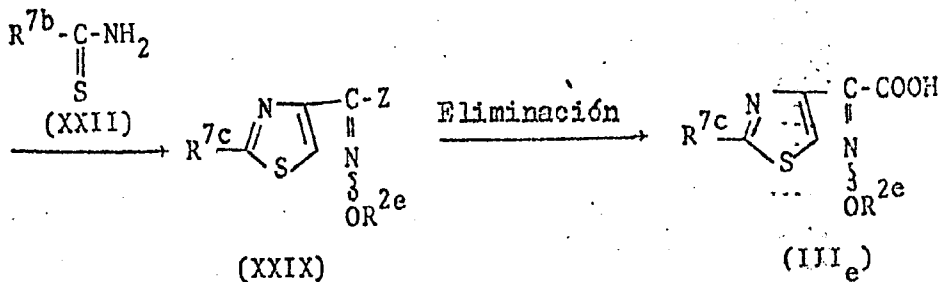
(III_d)

30

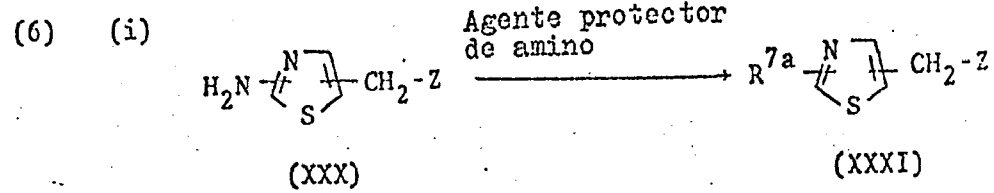
1



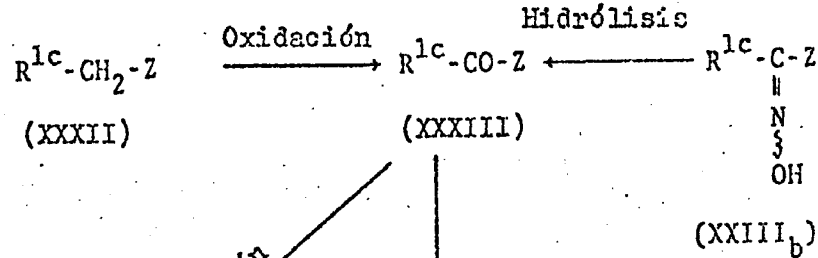
5



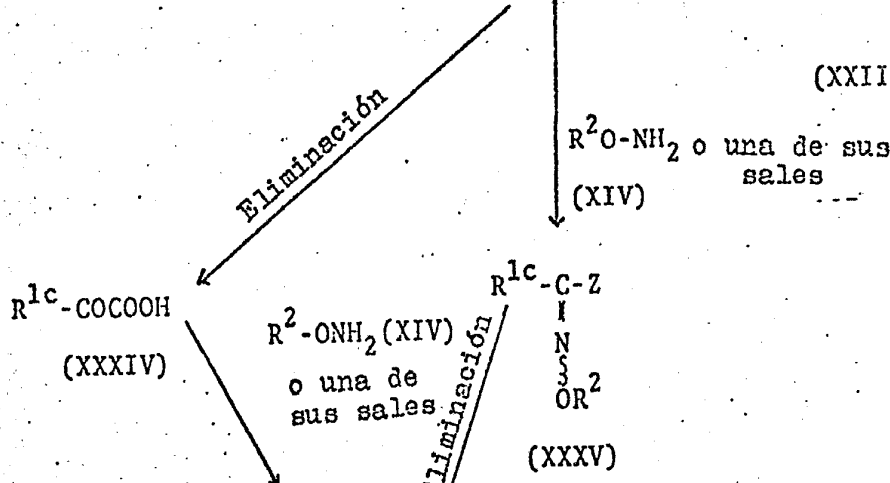
10



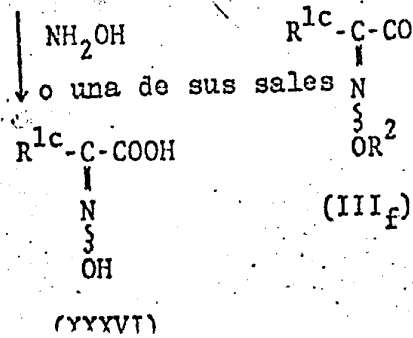
15



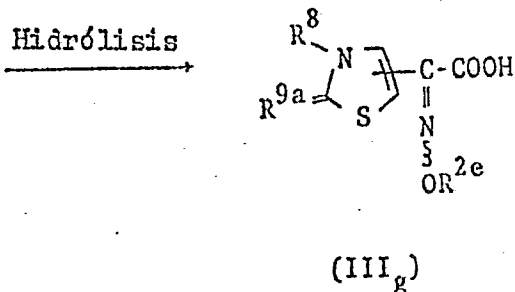
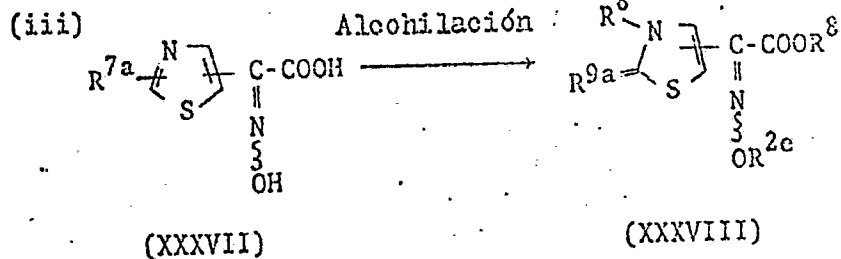
20



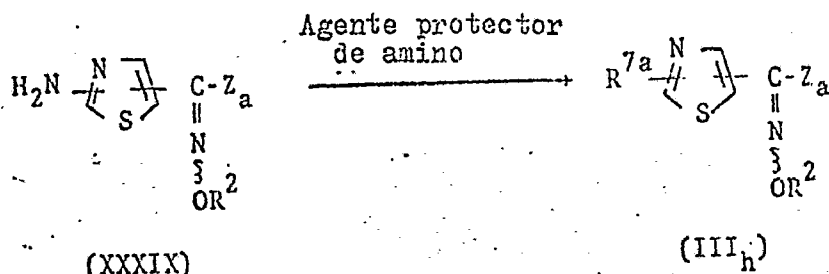
25



30



(7)



en las que R², R⁵, R⁶, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R⁸ y R^{9a} son cada uno como se han definido antes;

R^{5b} es halógeno;

Y es un residuo ácido;

R¹⁰ es ar-alcoholo inferior;

R^{5c} es hidrógeno, halógeno o nitro;

R^{6b} es alcoxi inferior, ar-alcoxi inferior o acilamino;

R^{2c} es hidrógeno, alcoholo inferior o alqueno inferior;

R^{5d} es hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo o alcoxi inferior;

X es halógeno;

Z es carboxi protegido;

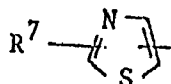
R^{7b} es alcoholo inferior, amino o alcoxi inferior;

R^{7c} es alcoholo inferior, amino o hidroxilo;

R^{7d} es alcoholo inferior;

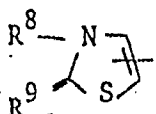
1 R^{20} es alcoholo inferior;

R^{1c} es un grupo de la fórmula:



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

5 un grupo de la fórmula:



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

ha definido antes;

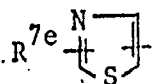
R^{2d} es alcoholo inferior o alqueno inferior; y

10 Z_a es carboxi o carboxi protegido.

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

15 Respecto a los compuestos objeto del presente invento de las fórmulas (I), (I_a) y (I_c)-(I_g), y los compuestos de partida de las fórmulas (III), (III_e), (III_f), (III_h), (IV), (V_a)-(V_c), (V_e), (XXIII)-(XXIII_b), (XXIX)-(XXXVII) y (XXXIX), se entenderá que dicho objeto y compuestos de partida incluyen isómeros tal como isómeros tautómeros con relación a sus grupos tiazol. Es decir, en el caso

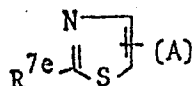
20 que el grupo representado por la fórmula:



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

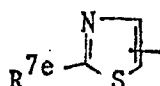
hidroxi) en la fórmula de dicho objeto y compuestos de partida toman la fórmula:

25

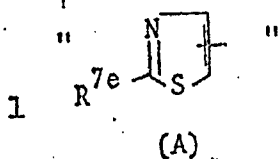


(R^{7e} es como se ha definido antes), dicho

grupo de la fórmula:



puede representarse también alternativamente



solamente por motivos de conveniencia.

5 Además, respecto a los compuestos objeto del presente invento (I), (I_a)-(I_c) y (I_g), y los compuestos de partida (II), (IV), (V) y (V_a), los compuestos en los que R³ es carboxi y R⁴ es formilo pueden también considerarse como sustancialmente los mismos compuestos que los compuestos en los que R³ y R⁴ están unidos formando un grupo de la fórmula: -COOCH(OH)-, es decir los llamados compuestos del tipo hemiacilal intramolecular, y por consiguiente se entenderá que ambos están incluidos en la misma categoría del compuesto per se y por lo tanto dentro del alcance del presente invento.

10

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

20

25

30

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

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

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

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

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

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

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

1 res.

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

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

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

- 1 plo éster acetoximetílico, éster propioniloximetílico, éster butiriloximetílico, éster valeriloximetílico, éster pivaloiloximetílico, éster hexanoiloximetílico, éster 2-acetoxietílico, éster 2-propioniloxietílico, etc);
- 5 éster de alcanosulfonil inferior-alcoholo inferior (por ejemplo éster mesilmetílico, éster 2-mesiletílico, etc); éster de ar-alcoholo inferior, por ejemplo éster de fenil-alcoholo inferior que puede tener uno o más sustituyente(s) adecuado(s) (por ejemplo, éster bencílico, éster 4-metoxibencílico, éster 4-nitrobencílico, éster fenético, éster tritético, éster difenilmetílico, éster bis(metoxifenil)-metílico, éster 3,4-dimetoxibencílico, éster 4-hidroxibencílico, etc);
- 10 éster arílico que puede tener uno o más sustituyente(s) adecuado(s) (por ejemplo, éster fenílico, éster toliético, éster terciaributilfenético, éster xilético, éster mesitético, éster cumenético, etc), y similares. Ejemplo preferido de carboxi protegido puede ser alcoxi inferior-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc) que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente uno que tenga de 2 a 5 átomos de carbono.
- 15
- 20

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

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

Y, un grupo heterocíclico especialmente preferi-
ble puede ser un grupo heterocíclico tal como:
un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros
10 (preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene 1 a 4 átomos
de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imida-
zolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pi-
razinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-
-triazolilo; 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc),
15 tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo,
etc), etc;
un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros (pre-
feriblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 4 átomos
de nitrógeno, por ejemplo piperolidinilo; imidazolidinilo,
20 piperidino, piperazinilo, etc;
un grupo heterocíclico condensado no saturado que contiene
de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, isoin-
dolilo, indolicinilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquino-
lilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc;
25 un grupo heteromonocíclico no saturado de 3 a 8 miembros
(preferiblemente 5 a 6 miembros) que contiene de 1 a 2 áto-
mos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo
oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-
-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc)
30 etc;

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

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

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

El resto acilo adecuado en las expresiones "acil-
amino", "acilimino", "aciloxi" y "aciloximetilo" como se
han mencionado antes puede incluir carbamoilo, un grupo aci-
lo alifático y un grupo acilo que contiene un anillo aromá-
tico o heterocíclico. Y, ejemplos adecuados de estos acilos
15 pueden ser alcanilo inferior, (por ejemplo, formilo, ace-
tulo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isova-
lerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc), preferiblemen-
te uno que tenga de 1 a 4 átomos de carbono, más preferible-
20 mente uno que tenga de 1 a 2 átomos de carbono;
alcoxicarbonilo inferior que tiene de 2 a 7 átomos de car-
bono (por ejemplo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxi-
carbonilo 1-ciclopropiletoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo,
butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo,
25 t-pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc), preferible-
mente uno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;
alcanosulfonilo inferior (por ejemplo mesilo, etanosulfoni-
lo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo,
etc), preferiblemente uno que tiene de 1 a 4 átomos de car-
30 bono, más preferiblemente uno que tiene de 1 a 2 átomos de

- 1 carbono;
arenosulfenilo (por ejemplo bencenosulfonilo, tosilo, etc);
arilo (por ejemplo, benzilo, toluilo, naftoilo, ftaloilo,
indancarboneo, etc);
- 5 ar-alcanoilo inferior (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc);
ar-alcoksi(inferior)carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetilocarbonilo, etc); y similares.

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

15

20 mono(o di o tri)-halo-alcanoi(inferior)-carbamoilo (por ejemplo, tricloroacetilcarbamoilo, etc), preferiblemente uno que tiene de 3 a 4 átomos de carbono; o similares.

25

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

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

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

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

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

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

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

1 feriblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2), alcoxi (inferior)-carbonilamino (preferiblemente de C_2-C_7 , más preferiblemente de C_3-C_6) o alcanóilo (inferior)-amino (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2), hidroxi o alcoholo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2);

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

5 ejemplo preferido de R^9 puede ser imino protegido tal como acilimino [preferiblemente alcanó (inferior)-sulfonilimino (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2)];

10 ejemplo preferido de R^2 puede ser alcoholo inferior (preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2 , más preferiblemente de C_1), alquénilo inferior, ar-alquénilo inferior, [más preferiblemente fenil-alquénilo inferior], carboxialcoholo inferior, carboxi-alcoholo inferior protegido [más preferiblemente alcoxi(inferior)-carbonilo (preferiblemente alcoholo inferior de C_3-C_6) ariltio-alcoholo inferior [más preferiblemente feniltio-alcoholo inferior], ar-alcoholo inferior [más preferiblemente fenil-alcoholo inferior] que puede tener halógeno (preferiblemente bromo) e hidroxi, tienil-alcoholo inferior o ariloxi-alcoholo inferior [más preferiblemente fenoxi-alcoholo inferior] que puede tener hidroxi, en el que el alquénilo y el resto alquénilo es de C_2-C_6 , preferiblemente de C_2-C_4 , y el resto alcoholo es preferiblemente de C_1-C_4 , más preferiblemente de C_1-C_2 ;

ejemplo preferido de R^3 puede ser carboxi;

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

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

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

20 Procedimiento 1:

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

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

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

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

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

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

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

1 cla con agua.

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

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

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

30

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

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

Especialmente, en caso en el que se emplee el
 25 compuesto de partida (III) en el que R¹ es un grupo de la
 fórmula:
$$\text{H}_2\text{N} - \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \end{array}$$
 el compuesto objeto del invento (I),
 es decir el isómero sin puede obtenerse selectivamente y
 con alto rendimiento realizando la presente reacción del
 compuesto de partida correspondiente (III), es decir el

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

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

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

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

Procedimiento 2

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

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

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

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

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

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

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

1 tal alcalino-térreo (por ejemplo hidróxido de magnesio, hi-
dróxido de calcio, etc), carbonato de metal alcalino (por
ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc),
carbonato de metal alcalino-térreo (por ejemplo, carbonato
5 de magnesio, carbonato de calcio, etc), bicarbonato de me-
tal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbo-
nato de potasio, etc), acetato de metal alcalino (por ejem-
plo, acetato de sodio, acetato de potasio, etc), fosfato
de metal alcalino-térreo (por ejemplo, fosfato de magnesio,
10 fosfato de calcio, etc), hidrógeno-fosfato de metal alca-
lino (por ejemplo hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fos-
fato dipotásico, etc), o similares, y una base orgánica
tal como trialcohilamina (por ejemplo, trimetilamina, trie-
tilamina, etc), picolina, N-metil-pirrolidina, N-metilmor-
folina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno; 1,4-diazabicy-
15 clo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-5 o
similares. La hidrólisis que emplea una base se lleva a ca-
bo en agua o un disolvente orgánico hidrófilo o una mezcla
de ellos.

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

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

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

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

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

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

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

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

25 Procedimiento 3

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

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

1 to (IV).

El agente de acilación que ha de emplearse para la reacción presente puede incluir un ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico, y el ácido sulfónico correspondiente y el tio-ácido que tiene el grupo acilo antes citado como sus restos acilo, y los derivados reactivos de los ácidos antes mencionados. El derivado reactivo adecuado de los ácidos antes mencionados pueden incluir un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, y similares. Ejemplo adecuado puede ser un cloruro de ácido; una azida de ácido; un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido fosfórico sustituido (por ejemplo, ácido dialcohilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc), ácido dialcohilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático (por ejemplo, ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico, o ácido tricloroacético, etc), o ácido carboxílico aromático (por ejemplo, ácido benzoico, etc); un anhídrido de ácido simétrico; una amida activada con imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado [por ejemplo, éster cianometílico, éster metoximetílico, éster dimetiliminometílico ((CH₃)₂N⁺ = CH-), éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentaclorofenílico, éster mesil-fenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, éster piridílico, éster

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

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

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

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

Procedimiento 4

El compuesto objeto del invento (I_0) o una de sus
sales pueden prepararse sometiendo el compuesto (V_a) o una
de sus sales a una reacción de eliminación del grupo protec-
10 tor del carboxi.

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

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

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

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

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

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

15 Procedimiento 5

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

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

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

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

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

Procedimiento 6:

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

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

30

El derivado reactivo adecuado en el grupo mercap-

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

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

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

1 curso de la reacción o en un tratamiento posterior.

Procedimiento 7:

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

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

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

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

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

Procedimiento 8:

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

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

30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1 fuerte.

(D) Procedimientos de (XIII) + (XXIV) \rightarrow (III₂)

Esquema (1) (iv) \nearrow (XXIII) + (XXIV) \rightarrow

(XXXV) \nearrow Esquema (6) (ii) \nearrow y (XXIV) + (XIV)

5 \rightarrow (III_p) \nearrow Esquema (6) (ii) \nearrow .

Los compuestos (III₂), (XXXV) y (III_f) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XIII), (XXIII) y (XXIV) con el compuesto (XIV) o una de sus sales, respectivamente.

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

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

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

25

30

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

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

En la presente reacción, la mezcla de los isómeros sin y anti del compuesto (III_a), (XXXV) o (III_f) puede obtenerse de acuerdo con las condiciones de reacción etc, y en tal caso ambos isómeros pueden desdoblarse por formas convencionales a partir de la mezcla. Por ejemplo, la mezcla se esterifica primero y los ésteres resultantes se desdoblan, por ejemplo, por cromatografía en cada isómero. Cada isómero desdoblado de los ésteres se hidroliza por un método convencional dando el correspondiente ácido sin-carboxílico o anti-carboxílico.

Con el fin de obtener el isómero sin del compuesto (III_a), (XXXV) o (III_f) selectivamente y con elevado rendimiento la presente reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones casi neutras.

(E) Procedimientos de (XV) → (XVI) / Esquema (2)
(i) 7 y (XXXIV) → (XXXVI) / Esquema (6) (ii) 7.

Los compuestos (XVI) y (XXXVI) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos (XV) y (XXXIV) con hidroxilamina o una de sus sales, respectivamente.

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

Las condiciones de reacción de la presente reacción pueden referirse también a una de las puestas como ejemplo para los procedimientos de (XIII) + (XIV) → (III_a), (XXXIII) + (XIV) → (XXXV) y (XXXIV) + (XIV) → (III_f).

1 como se ha mencionado anteriormente en (D).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 La reacción que emplea diazoalcano se lleva a ca-

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

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

(G) Procedimientos de (XVIII) \longrightarrow (III_p) / Esquema (2)
(ii) \nearrow y (XXXVIII) \longrightarrow (III_g) / Esquema (6) (iii) \searrow .

Los compuestos (III_p) y (III_g) pueden prepararse
sometiendo los compuestos (XVIII) y (XXXVIII) a hidrólisis,
10 respectivamente.

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

20 El ácido adecuado puede incluir un ácido orgánico
(por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propióni-
co, ácido trifluoroacético, etc) y un ácido inorgánico (por
ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfú-
rico, etc).

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

30 La temperatura de reacción no es crítica y la

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

(H) Procedimiento de (XIX) \longrightarrow (III₀) / Esquema (3)

5 El compuesto (III₀) puede prepararse sometiendo el compuesto (XIX) a acilación.

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

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

(1) Z

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

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

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

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

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

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

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

\swarrow Esquema (4) (i) \searrow y (XXVIII) + (XXII) \longrightarrow

(XXIX) \swarrow Esquema (5) \searrow .

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

La presente reacción se lleva a cabo generalmente
en un disolvente tal como agua, un alcohol (por ejemplo, me-
tanol, etanol, etc), benceno, dimetilacetamida, dimetilfor-
15 mamida, tetrahidrofureno, una de sus mezclas o cualquier
otro disolvente que no influya adversamente sobre la reac-
ción.

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

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

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

5 (K) Procedimientos de (XXIII) \longrightarrow (XXIII_a) / Esquema
(4) (i) 7, (XXV) \longrightarrow (III_d) / Esquema (4) (ii) 7,
(XXIX) \longrightarrow (III_e) / Esquema (5) 7, (XXIII)
 \longrightarrow (XXXIV) / Esquema (6) (ii) 7 y (XXIV) \longrightarrow
(III_f) / Esquema (6) (ii) 7.

10 Los compuestos (XXIII_a), (III_d), (III_e), (XXXIV)
y (III_f) pueden prepararse sometiendo los compuestos
(XXIII), (XXV), (XXIX), (XXIII) y (XXV) a una reacción
de eliminación del grupo protector del grupo carboxi, res-
pectivamente.

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

20 La presente hidrólisis se lleva a cabo de acuerdo
con formas similares a las de los procedimientos (XVIII)
 \longrightarrow (III_b) y (XXXVIII) - (III_g) como se ha mencionado an-
tes en (G).

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

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

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

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

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

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

15 (M) Procedimientos de (XXX) \rightarrow (XXXI) / Esquema (6)

(1) 7 y (XXXIX) \rightarrow (III_n) / Esquema (7) 7.

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

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

30 El agente protector de amino adecuado puede in-

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

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

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

(N) Procedimiento de (XXIII_b) → (XXVIII) / Esquema
(6) (ii) 7.

El compuesto (XXVIII) puede prepararse sometiendo
 el compuesto (XXIII_b) a hidrólisis.

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

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

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

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

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

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

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

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

30

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

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

20 Compuestos de ensayo

(1) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-
 -3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

(2) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-
 -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxíli-
 25 co (isómero sin).

(3) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-
 -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico
 (isómero anti).

(4) Acido 7- \sphericalangle 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido 7-
 30 -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico

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

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

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

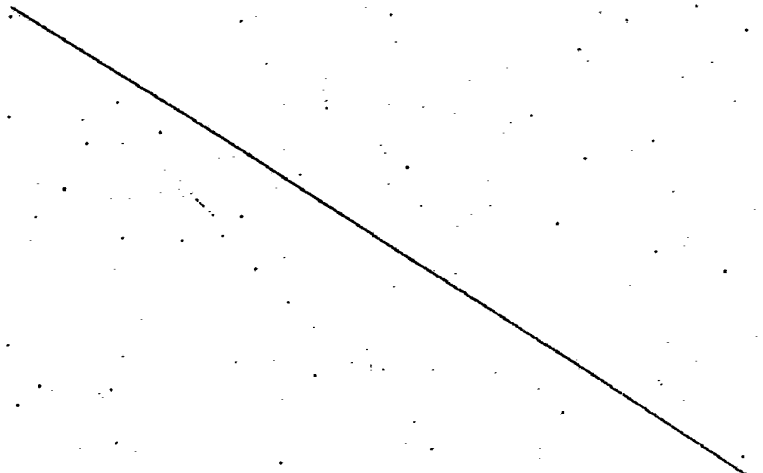
(18) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-carbamiloimetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

10 1. Actividad antibacteriana in vitro:

Método de ensayo

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

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



Resultados de ensayo

Bacterias en ensayo	C I M (μ g/ml)																	
	Compuestos de ensayo																	
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(17)	(18)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 3596	1,56	1,56	50	3,13	12,5	0,20	12,5	0,10	3,13	0,78	12,5	1,56	1,56	0,10	0,78	0,39	0,20	3,13
<i>Lebsiella pneumoniae</i> ATCC 2525	0,39	0,39	6,25	0,78	0,78	0,10	6,25	0,10	1,56	1,56	3,13	1,56	0,05	0,20	0,05	0,10	0,20	0,05
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 2525	0,78	0,78	25	0,78	1,56	0,10	3,13	0,05	0,78	0,39	3,13	0,78	0,025	0,10	0,10	0,39	0,39	0,025

07037

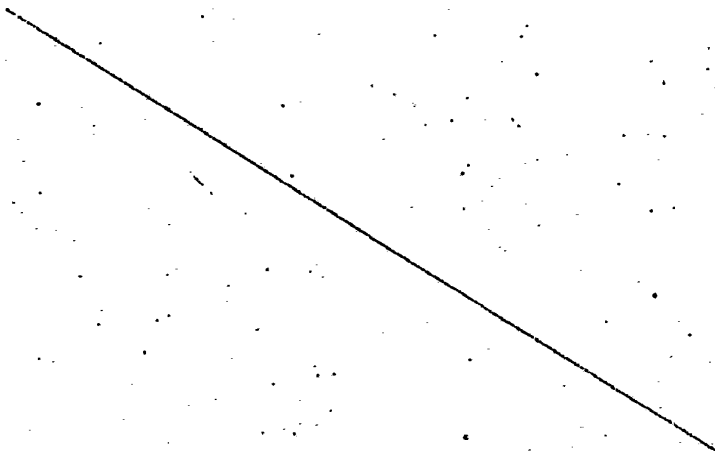
POOR QUALITY

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

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

Método de ensayo

10 Ratones de la raza ICR machos de cuatro semanas,
que pesaban cada uno 20-23 g se emplearon en grupos de ocho
ratones. Las bacterias de ensayo se cultivaron toda la no-
che a 37°C en HI-agar y luego se pusieron en suspensión
en solución al 2,5-5% de mucina para obtener la suspensión
15 correspondiente para cada célula enfrentada. Los ratones
se inocularon intraperitonealmente con 0,5 ml de la suspen-
sión. Una solución que contenía cada uno de los compuestos
de ensayo se proporcionó subcutáneamente a los ratones en
diversas dosis una hora después del enfrentamiento. Los va-
lores de la DE₅₀ se calcularon a partir del número de rato-
20 nes supervivientes para cada dosificación después de una
semana de observación.



Resultados de ensayo

Efecto protector frente a infecciones experimentales en ratones

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (μ g/ml)		DE ₅₀ (S. C.) (mg / ratón)	
		Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo	
		(8)	(5)	(8)	(5)
Escherichia coli 29	6x10 ⁶	0.2	0,78		
		≤0,03	0,39	<0,005	0,081
					1.402

* CEF: ácido 7-(2-tienil)acetamidocefalosporánico

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (μ g/ml)		DE ₅₀ (S. C.) (mg/ratón)	
		Compuestos de ensayo		Compuestos de ensayo	
		(13)	(12)	(13)	(12)
Serratia marcescens 4	1,0x10 ⁶	25	200	<0,156	0,018
		≤0,025	6,25		4.329

* Cefuroxima: ácido 7-[2-metoximidino-2-(2-furil)acetnaido]-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carboxílico.

Bacterias en ensayo	Enfrentamiento, células/ratón	CIM de raza usada (µg/ml)		DE ₅₀ (S. C.) (mg/ratón)	
		Células viables/ml	Compuestos de ensayo (6)	Compuestos de ensayo (6)	Cefuroxima
Escherichia coli 100	3,5x10 ⁴	10 ⁸	1,56	12,5	0,023
		10 ⁶	0,2	12,5	

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

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

1 3. Toxicidad aguda en ratones:

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

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

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

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

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

Ejemplo 1

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1770, 1725, 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

	ppm	9,76 (1H, d, J=8Hz)
15		6,7-7,40 (4H, m)
		5,86 (1H, dd, J= 5,8Hz)
		5,18 (1H, d, J= 5Hz)
		4,34 (2H, AB _q , J= 13Hz)
		3,92 (6H, s)
20		3,72 (2H, AB _q , J= 17Hz)

Ejemplo 2

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

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

30

- 1 6,78 (2H, s)
 5,92 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,16 (1H, d, J=5Hz)
 4,73 (2H, AB_q, J=13Hz)
- 5 3,91 (3H, s)
 3,72 (2H, AB_q, J=17Hz)

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

15 Espectro I.R. (Nujol)
 3300, 1765, 1715, 1665 cm⁻¹.

Espectro R.M.N. (D₂O, δ)

- ppm 6,83-7,60 (4H, m)
 5,85 (1H, d, J=5Hz)
 20 5,17 (1H, d, J=5Hz)
 4,77 (2H, AB_q, J=13Hz)
 4,03 (3H, s)
 3,48 (2H, AB_q, J=18Hz)

Ejemplo 3

25 Una mezcla de dimetilformamida anhidra (0,18 g) y oxiclорuro de fósforo (0,38 g) se agitó durante 30 minutos a 40°C. Se añadió cloruro de metileno anhidro (15 ml) y se separó por destilación a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo anhidro (15 ml) y se le añadió
 30 ácido 2-metoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético)

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

1	7,48 (1H, d, J=2Hz)
	7,40 (1H, dd, J=2,8Hz)
	6,98 (1H, d, J=8Hz)
	6,60 (2H, s)
5	5,70 (1H, q, J=5Hz)
	5,20 (1H, d, J=5Hz)
	4,74 (2H, AB _q , J=13Hz)
	3,90 (3H, s)
	3,50 (2H, AB _q , J=16Hz)

10 Ejemplo 4

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

20 Ejemplo 5

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

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

1 roacético (6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante
 30 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
 se ajustó a pH 8 añadiendo una solución acuosa de bicarbo-
 5 nato de sodio (50 ml), acetato de etilo (50 ml) y bicarbo-
 nato de sodio enfriando con hielo. La capa acuosa se sepa-
 ró, se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico al 10% y se
 lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se ajus-
 10 tó además a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10% y se ex-
 trajo con acetato de etilo (100 ml). El extracto se lavó
 con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolven-
 te se separó por destilación a la presión reducida y el
 residuo se disolvió en un tampón de acetato de pH 5,0 y se
 sometió a cromatografía de columna en alúmina neutra Woelm
 (marca registrada: fabricada por ICN Company) empleando un
 15 tampón de acetato de pH 5,0 como disolvente de desarrollo.
 El eluato se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico al 10%
 enfriando con hielo. Los materiales que precipitaron se re-
 cogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron
 dando el ácido 7- \int 2-carboximetoxiimino-2-(3-cloro-4-hidro
 20 xifenil)acetamido 7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
 -3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (0,5 g), p. de f. 145
 a 146°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

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

25 1670, 1600 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

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

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

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

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

Ejemplo 6

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1730, 1660, 1630,
 1600 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

- 1 5,90 (1H, q, J=5Hz)
 5,22 (1H, d, J=5Hz)
 4,73 (1H, q, J=6Hz)
 4,33 (2H, AB_q, J=13Hz)
 5 4,00 (3H, s)
 3,73 (2H, AB_q, J=18Hz)
 1,37 (3H, d, J=6Hz)

Ejemplo 7

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

15 3250, 1775, 1710, 1665 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

30 3250, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

1	ppm	9,78 (1H, d, J=8Hz)
		9,55 (1H, s)
		6,70-7,40 (4H, m)
		5,89 (1H, dd, J=5,8Hz)
5		5,22 (1H, d, J=5Hz)
		4,46 (2H, AB _q , J=13Hz)
		3,92 (3H, s)
		3,76 (2H, AB _q , J=18Hz)

(3) Acido 7- \square 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido γ -3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

15	ppm	9,72 (1H, d, J=8 Hz)
		6,62-7,40(4H, m)
		5,94 (1H, dd, J=5,8Hz)
		5,18 (1H, d, 5Hz)
		4,18 (2H, AB _q , J=13Hz)
20		3,89 (3H, s)
		3,70 (2H, AB _q , J=17Hz)
		2,65 (3H, s)

(4) Acido 7- \square 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido γ -cefalosporánico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1785, 1740, 1720 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

1 5,18 (1H, d, J=5Hz)
 4,84 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,98 (3H, s)
 3,54 (2H, AB_q, J=17Hz)
 5 2,00 (3H, s)

(5) Acido 7- ζ -2-metoxiimino-2-(3-metoxifenil)acetamido- γ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

10 3250, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

20 (6) Acido 7- ζ -2-metoxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetamido- γ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

25 3250, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

1
 4,34 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,93 (3H, s)
 3,87 (3H, s)
 3,74 (2H, AB_q, J=18Hz)

5 (7) Acido 7-[2-metoximino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)]
 acetamido-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-
 -4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 146°C (descom-
 posición).

Espectro I.R. (Nujol)

10 3500, 3250, 2500-2600, 1780, 1720,
 1655, 1625, 1600 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300, 2500-2600, 1785, 1730, 1670, 1630, 1600 cm⁻¹
 Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

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

15

Espectro I.R. (Nujol)

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

1720, 1660, 1620, 1600, 1535, 1350 cm⁻¹Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

20

ppm 9,72 (1H, d, J=8Hz)

7,97 (1H, d, J=2Hz)

7,72 (1H, dd, J=2,8Hz)

7,21 (1H, d, J=8Hz)

5,82 (1H, q, J=5Hz)

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

25

4,3 (2H, AB_q, J=13Hz)

3,92 (3H, s)

3,87 (3H, s)

3,72 (2H, AB_q, J=18Hz)

30

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

7,40 (1H, d, J=2Hz)

7,30 (1H, dd, J=2,8Hz).

10

6,95 (1H, d, J=8Hz)

5,80 (2H, m)

5,30 (2H, d, J=8Hz)

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

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

15

4,27 (2H, AB_q, J=13Hz)

3,85 (3H, s)

3,65 (2H, AB_q, J=18Hz)

20

(11) Acido 7- \int 2-aliloxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido \int -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 149 a 152°C (Descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3250-3350, 2550-2600, 1780, 1730, 1670,
25 1650, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

7,2-6,8 (4H, m)

6,1-5,8 (2H, m)

5,35 (2H, d, J=8Hz)

30

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

1
 4,7 (2H, d, J=5Hz)
 4,17 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,93 (3H, s)
 3,75 (2H, AB_q, J=18Hz)

5 (12) 7- \int 2-metoxiimino-2-(3-hidroxiifenil)acetamido \int cefalosporanato de sodio (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1730, 1665 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (D₂O, δ)

10 ppm 6,83-7,13 (4H, m)
 5,83 (1H, d, J=5Hz)
 5,17 (1H, d, J=5Hz)
 4,82 (2H, AB_q, J=13Hz)
 4,03 (3H, s)
 15 3,50 (2H, AB_q, J=17Hz)
 2,1 (3H, s)

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

20 Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1780, 1720, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

- 1 (14) Acido 7-[2-(2-tienilmetoxiimino)-2-(4-hidroxi-
fenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-
-cefem-4-carboxílico (isómero sin), polvo.
- Espectro I.R. (Nujol)
- 5 3200-3300, 1780, 1720, 1660 cm^{-1}
- Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)
- ppm 9,77 (1H, d, J=8Hz)
- 6,7-7,7 (7H, m)
- 5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)
- 10 5,29 (2H, s)
- 5,15 (1H, d, J=5Hz)
- 4,3 (2H, AB_q, J=13Hz)
- 3,92 (3H, s)
- 3,72 (2H, AB_q, J=18Hz)
- 15 (15) Acido 7-[2-etoxiimino-2-(3-cloro-4-hidroxifenil)]
acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-
-4-carboxílico (isómero sin), polvo incoloro, p. de f.
153 a 156°C (descomposición).
- Espectro I.R. (Nujol)
- 20 3450, 3250, 2550-2600, 1780, 1725, 1665,
1630, 1600 cm^{-1}
- Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)
- ppm 9,71 (1H, d, J=8Hz)
- 7,50 (1H, d, J=2Hz)
- 25 7,36 (1H, dd, J=2,8Hz)
- 7,03 (1H, d, J=8Hz)
- 5,83 (1H, q, J=5Hz)
- 5,17 (1H, d, J=5Hz)
- 4,33 (2H, AB_q, J=13Hz)
- 30 4,17 (2H, q, J=7Hz)

1

3,97 (3H, s)

3,73 (2H, AB_q, J=13Hz)

1,25 (3H, t, J=7Hz)

5

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

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2600, 1785, 1730, 1670, 1645, 1600 cm⁻¹

10

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

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

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

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

15

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

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

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

3,95 (3H, s)

3,91 (3H, s)

20

3,87 (2H, AB_q, J=18Hz)

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

25

Espectro I.R. (Nujol)

3450, 3250, 2500-2600, 1775,

1720, 1665, 1620, 1600 cm⁻¹Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

30

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

1

5,90 (1H, q, J=5Hz)

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

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

4,20 (2H, q, J=7Hz)

5

4,00 (3H, s)

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

1,33 (3H, t, J=7Hz)

10

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

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 2500-2600, 1785, 1730, 1670,
1630, 1600 cm⁻¹

15

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

6,9-7,5 (4H, m)

5,90 (1H, q, J=5Hz)

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

20

4,33 (2H, AB_q, J=13Hz)

4,20 (2H, q, J=7Hz)

3,95 (3H, s)

3,85 (3H, s)

3,75 (2H, AB_q, J=18Hz)

25

1,30 (3H, t, J=7Hz)

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

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 2600, 1780, 1720, 1570, 1645,
1630, 1600 cm^{-1}

5

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

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

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

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

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

10

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

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

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

4,15 (2H, AB_q, J=13Hz)

3,95 (3H, s)

15

3,90 (3H, s)

3,47 (2H, AB_q, J=18Hz)

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

20

Espectro I.R. (Nujol)

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

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

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

25

6,56 (2H, s)

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

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

4,76 (2H, AB_q, J=13Hz)

3,94 (3H, s)

30

3,55 (2H, s ancho)

2,28 (3H, s)

1 (21) Acido 7-[2-feniltiomoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

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

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

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

4,33 (2H, s ancho)

3,9 (3H, s)

3,56 (2H, s ancho)

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

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1730, 1670 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

20 ppm 9,98 (1H, s)

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

9,62 (1H, s)

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

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

25 4,49 (2H, AB_q, $J=14\text{Hz}$)

3,98 (3H, s)

3,77 (2H, s ancho)

2,96 (3H, s)

30 (23) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbanoiloxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-

1 -4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

5

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,77 (1H, d, J=7Hz)

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

5,83 (1H, dd, J=4, 7Hz)

5,17 (1H, d, J=4Hz)

10

4,31 (2H, ABq, J=14Hz)

3,96 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1735, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,81 (1H, d, J=8Hz)

20

9,62 (1H, s)

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

5,87 (1H, dd, J=5, 8Hz)

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

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

25

3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

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

30

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1740, 1720, 1680 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,86 (1H, d, J=6Hz)

5

9,61 (1H, s)

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

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

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

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

10

3,92 (3H, s)

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

2,3 (3H, s)

15

(26) Acido 7-[2-(3-fenilaliloxiimino)-2-(3-hidroxi-fenil)-acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 138 a 142°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3400, 2600, 1780,

1720, 1665, 1600 cm^{-1}

20

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

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

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

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

25

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

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

3,95 (3H, s)

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

30

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1730, 1680, 1610 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

15 (28) Acido 7-[2-metoximino-2-(3-hidroxifenil)acetamido]-3-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-yl]tiometil-3-cefaem-4-carboxílico (isómero sin)

Espectro I.R. (Nujol)

1765 cm^{-1}

20 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

1 (29) Acido 7-[2-{2-(2-hidroxifenoxi)etoxiimino}-2-
 -(3-hidroxifenil)acetamido]-3-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)
 tionetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

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

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

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

3,92 (3H, s)

3,52-3,70 (2H, AB_q, J=7Hz)

Ejemplo 8

15 Una mezcla de dimetilformamida (0,73 g) y oxiclo-
 ruro de fósforo (1,6 g) se calentó durante 30 minutos a
 40°C. Se le añadió benceno y la mezcla se concentró. El re-
 siduo se puso en suspensión en acetato de etilo (20 ml) y
 se añadió ácido 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)-acético
 (isómero sin) (1,95 g) a -15 a -5°C, después de lo cual se
 20 agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a la misma
 temperatura. Por otro lado, se añadió gota a gota una solu-
 ción de hidróxido de sodio (0,9 g) en agua (5 ml) a 0 a 5°C
 durante 25 minutos a una suspensión de ácido 7-aminocefa-
 losperánico (2,7 g) en agua (12,5 ml) y la mezcla se agitó
 25 durante 5 minutos, después de lo cual se añadió acetona
 (20 ml). A la mezcla resultante que contenía 7-amino-3-hi-
 droximetil-3-cefem-4-carboxilato de sodio se añadió gota a
 gota a 0 a 5°C durante 3 minutos la solución en acetato de
 etilo obtenida antes manteniendo el valor del pH en 7,5 a
 30 8,5 añadiendo trietilamina. Después de agitación durante

1 30 minutos, se separaron por destilación los disolventes orgánicos. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (20 ml), se ajustó a pH 2,0 con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo (60 ml) de 0 a 3°C. La capa acuosa se extrajo además con acetato de etilo (30 ml). Los extractos de acetato de etilo reunidos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron. El disolvente se separó por destilación y el residuo se purificó con éter diisopropílico dando una mezcla de ácido 7- $\left[\begin{array}{c} \text{2-metoximinio-2-(3-hidroxifenil)acetamido} \\ \text{metil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin)} \end{array} \right]$ -3-hidroximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin) (I) y 6- $\left[\begin{array}{c} \text{2-metoximinio-2-(3-hidroxifenil)acetamido} \\ \text{-5a,6-dihidro-3H,7H-} \end{array} \right]$ -azeto $\left[\begin{array}{c} \text{2,1-b} \end{array} \right]$ -furo $\left[\begin{array}{c} \text{3,4-d} \end{array} \right]$ $\left[\begin{array}{c} \text{1,3} \end{array} \right]$ tiiazina-1,7(4H)-diona (isómero sin) (II) (2,64 g).

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

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

Espectro R.M.N. de (I) (d_6 -DMSO, δ)

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

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

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

Espectro R.M.N. de (II) (d_6 -DMSO, δ)

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

1
 5,21 (1H, d, J=8Hz)
 5,07 (2H, s ancho)
 3,95 (3H, s)
 3,84 (2H, s ancho)

5 Ejemplo 9

Se disolvió el ácido 7- γ -2-metoxiimino-2-(3-hidro-
 xifenil)acetamido γ -3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico
 co (isómero sin) (0,23 g) en piridina (1 ml) con agitación
 y enfriando con hielo, y se le añadió cloruro de acetilo
 10 (0,082 g). La mezcla se agitó durante 40 minutos enfriando
 con hielo. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua,
 se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato
 de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada
 de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.
 15 Después de tratarlo con carbón vegetal activado, se
 filtró y el filtrado se concentró. El residuo se pulverizó
 con éter diisopropílico dando una mezcla de ácido 7- γ -2-me-
 toxiimino-2-(3-acetoxifenil)acetamido γ -3-carbamoiloximetil-
 -3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) y ácido 7- γ -2-metoxi-
 imino-2-(3-acetoxifenil)acetamido γ -3-carbamoiloximetil-2-
 20 -cefen-4-carboxílico (isómero sin) (0,18 g).

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm: 9,82 (1H, d, J=8Hz)
 9,77 (1H, d, J=8Hz)
 25 7,6-7,1, (8H, m)
 6,60 (1H, s)
 6,56 (2H, s)
 5,83 (1H, dd, J=4, 8Hz)
 5,60 (1H, dd, J=4, 8Hz)
 30 5,24 (1H, d, J=4Hz)

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

Ejemplo 10

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

20

25

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(3-carbamiloxifenil)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tioetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

1

1590, 1520 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)ppm 9,77 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

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

5

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

3,95 (6H, s)

3,72 (2H, s ancho)

10

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1720, 1735, 1675 cm^{-1}

15

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)ppm 9,81 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

9,62 (1H, s)

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

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

20

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

3,9 (3H, s)

3,7 (2H, s ancho)

Ejemplo 11

25

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

30

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1710, 1675 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (δ ₆-DMSO, δ)

ppm 9,65 (1H, δ , J=10Hz)
 7,66 (1H, s)
 5,81 (1H, dd, J=5, 10Hz)
 5,15 (1H, d, J=5Hz)
 30 4,31 (2H, AB_q, J=13Hz)

- 1 3,93 (3H, s)
 3,90 (3H, s)
 3,70 (2H, AB_q, J=16Hz)
 2,65 (3H, s)

5 Ejemplo 12

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

	ppm	9,8 (1H, d, J=8Hz)
15		7,55 (1H, s)
		5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)
		5,25 (1H, d, J=5Hz)
		4,8 (2H, AB _q , J=13Hz)
		3,95 (3H, s)
20		3,59 (2H, s ancho)
		2,03 (3H, s)

Ejemplo 13

Se añadió de una vez oxiclórico de fósforo (2,0 g)
 a 5 a 10°C a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-ami-
 25 no-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (2 g) en acetato
 de etilo anhidro (20 ml). Después de agitar durante 20 minu-
 tos a 7 a 10°C, se le añadió bis-(trimetilsilil)acetamida
 (0,4 g) a la misma temperatura. Después de agitar durante
 10 minutos a 7 a 10°C, se le añadió gota a gota oxiclórico
 30 de fósforo (2,0 g) a la misma temperatura. La mezcla resul-

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,6 (1H, d, J=8Hz)

6,8 (1H, s)

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

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

4,87 (2H, AB_q, J=13Hz)

3,89 (3H, s)

3,6 (2H, s ancho)

30 2,08 (3H, s)

1 Ejemplo 14

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

10

15

20

25

30

1 el ácido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-metoximidino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)ace} \\ \text{tamido} \end{array} \right]$ cefalosporánico (isómero sin) (2,8 g). Este com-
 puesto se identificó con el compuesto obtenido en el Ejem-
 plo 13 por los espectros I.R. y R.M.N.

5 Ejemplo 15

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

(1) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-metoximidino-2-(2-mesilimidino-3-metil-} \\ \text{-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamido} \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-te-
 10 trazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1718, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

7,08 (1H, s)

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

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

4,34 (2H, AB_q, J=13Hz)

3,99 (3H, s)

3,96 (3H, s)

3,72 (2H, AB_q, J=17Hz)

3,66 (3H, s)

2,98 (3H, s)

(2) Acido 7- $\left[\begin{array}{l} \text{2-metoximidino-2-(2-mesilamino-1,3-tia} \\ \text{zol-4-il)-acetamido} \end{array} \right]$ -3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-
 25 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

1
 6,97 (1H, s)
 5,76 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,12 (1H, d, J=5Hz)
 4,33 (2H, AB_q, J=13Hz)
 5
 3,93 (6H, s)
 3,74 (2H, AB_q, J=17Hz)
 2,96 (3H, s)

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

Espectro I.R. (Nujol)

1780, 1665 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

1790, 1730, 1660 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

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

1 5,83 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,15 (1H, d, J=5Hz)
 4,33 (2H, ancho s)
 3,93 (6H, s)
 5 3,72 (2H, ancho s)

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (δ_6 -DMSO, δ)

ppm 9,65 (1H, d, J=8Hz)
 7,28 (1H, s)
 5,80 (1H, dd, J=5,8Hz)
 15 5,16 (1H, d, J=5Hz)
 4,38 (2H, AB_q, J=13Hz)
 3,86 (3H, s)
 3,70 (2H, AB_q, J=17Hz)
 2,66 (3H, s)
 20 1,78 (2H, q, J=8Hz)
 1,44 (6H, s)
 0,88 (3H, t, J=8Hz)

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

25 Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (δ_6 -DMSO, δ)

ppm 9,90 (1H, d, J=8Hz)
 30 7,00 (1H, s)

1

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

5,43 (2H, d, J=8Hz)

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

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

5

4,37 (2H, s ancho)

3,98 (3H, s)

3,75 (2H, s ancho)

3,00 (3H, s)

10

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1780, 1720, 1678, 1625 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

15

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

7,31 (1H, s)

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

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

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

20

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

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

3,96 (3H, s)

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

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

25

1,45 (6H, s)

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

30

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

1 Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm: 9,51 (1H, d, J=8,5Hz)

5 7,22 (2H, s ancho)

6,72 (1H, s)

5,59 (1H, dd, J=5, 8,5 Hz)

5,00 (1H, d, J=5Hz)

4,35 (2H, ABq, J=12Hz)

10 3,90 (3H, s)

3,81 (3H, s)

3,55 (2H, ABq, J=18Hz)

(9) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-
-il)acetamido]-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-
15 -3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

20 7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

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

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

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

25 3,85 (3H, s)

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

2,68 (3H, s)

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

1

Espectro I.R. (Nujol)

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

5

6,80 (1H, s)

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

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

10

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

3,94 (3H, s)

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

(11) Acido 7- $\left[2\text{-metoximidino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido}\right]$ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin), p. de f. 145 a 147°C (descomposición).

15

Espectro I.R. (Nujol)

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

20

ppm 12,58 (1H, s ancho)

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

9,58 (1H, s)

8,50 (1H, s)

7,40 (1H, s)

25

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

3,88 (3H, s)

3,70 (2H, s ancho)

30

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

5 Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ)

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

7,3 (1H, s)

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

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

4,35 (2H, s ancho)

3,97 (3H, s)

3,9 (3H, s)

15 3,75 (2H, s ancho)

2,15 (3H, s).

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

20 Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ)

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

7,55 (1H, s)

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

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

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

3,95 (3H, s)

3,59 (2H, ancho s)

30 2,03 (3H, s)

1

(14) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)]-acetamido]-3-carbaniloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

5

3500, 3200, 1785, 1700, 1660 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

10

15

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

Espectro I.R. (Nujol)

20

3200, 1780, 1720, 1650 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

25

30

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

Espectro I.R. (Nujol)

5 3370, 3270, 1765, 1660, 1610, 1590, 1550 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ)

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3300 - 3350, 1780, 1740, 1670 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d6-DMSO, δ)

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

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

1

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)ppm 9,64 (1H, d, $J=3\text{Hz}$)

5

7,4 (2H, m)

6,79 (1H, s)

6,60 (2H, m)

5,77 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$)5,16 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

10

4,75 (2H, ABq, $J=12\text{Hz}$)

3,87 (3H, s)

3,53 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)

15

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

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1770, 1665 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

20

ppm 9,80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

9,63 (1H, s)

6,95 (1H, s)

6,8 (2H, m)

5,82 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$)

25

5,22 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)4,48 (2H, ABq, $J=15\text{Hz}$)

3,97 (3H, s)

3,76 (2H, ABq, $J=18\text{Hz}$)

30

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

5 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

8,69 (1H, s)

6,73 (1H, s)

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

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

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

3,87 (3H, s)

3,65 (2H, s ancho)

3,59 (3H, s)

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

7,57 (1H, s)

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

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

4,29 (2H, s)

3,93 (3H, s)

3,60 (2H, s)

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

1 $\left[1,3\right]$ tiazin-1,7(4H)-diona (isómero sin), p. de f. 210 a 215SC (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

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

5

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

10

15

(23) Acido 7- $\left[2\text{-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-(2-dimetilaminoetil)-III-tetrazol-5-il}\right]$ -tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

1765 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

20

ppm 9,56 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)
 6,75 (1H, s)
 5,75 (1H, m)
 5,10 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)
 4,58 (2H, s ancho)
 4,32 (2H, s ancho)
 3,82 (3H, s)
 3,68 (2H, s ancho)
 3,20 (2H, s ancho)
 2,50 (6H, s)

25

30

(24) Acido 7- $\left[2\text{-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido}\right]$ -3- $\left[1\text{-(2-dimetilaminoetil)-III-tetrazol-5-il}\right]$ -tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

1 -4-il)-acetamido γ -cefalosporánico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

(25) Ácido 7- γ -2-metoximinio-2-(2-etoxicarbonilamino-
 25 -1,3-tiazol-4-il)acetamido γ -3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiocam-
 til-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1790, 1720, 1655, 1560,
 1500 cm⁻¹

10

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

ppm 9,88 (1H, d, J=8Hz)
 7,60 (1H, s)
 6,30 (1H, d, J=6Hz)
 6,05 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,23 (1H, d, J=5Hz)
 3,96 (3H, s)
 3,80 (2H, s ancho)

15

20

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

Espectro I.R. (Nujol)

3200-3300, 2600, 1780, 1720,
 1690, 1675 cm⁻¹

25

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

ppm 12,60 (1H, s ancho)
 9,70 (1H, d, J=8Hz)
 8,50 (1H, s)
 7,44 (1H, s)
 5,88 (1H, dd, J=5,8Hz)

30

- 1
5
5
- 5,19 (1H, d, J=5Hz)
4,25 (2H, AB_q, J=13Hz)
3,95 (3H, s)
3,85 (3H, s)
3,65 (2H, AB_q, J=18Hz)

(28) Acido 7- $\left[$ 2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido $\right]$ -3-carbamoyloximetil-3-cefem-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

10

3300, 1780, 1705, 1680 cm⁻¹

Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

15

ppm 12,50 (1H, s ancho)

9,67 (1H, d, J=8Hz)

8,50 (1H, s)

7,43 (1H, s)

6,58 (2H, s ancho)

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

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

4,78 (2H, AB_q, J=14Hz)

20

3,95 (3H, s)

3,57 (2H, AB_q, J=18Hz)

Ejemplo 16

25

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

30

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

10

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 1765, 1600 cm^{-1} Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)ppm 9,51 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$)

7,22 (2H, ancho s)

15

6,72 (1H, s)

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

3,90 (3H, s)

20

3,81 (3H, s)

3,55 (2H, AB_q, $J=18\text{Hz}$)Ejemplo 17

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

1 hidróxido de sodio para ajustar a un pH 12 a 13. La solu-
ción se ajustó a pH 4,6 con ácido clorhídrico al 10%, se
lavó con acetato de etilo y cloruro de metileno. El cloruro
5 de metileno en exceso en la capa acuosa se eliminó comple-
tamente burbujeando nitrógeno gaseoso. La capa acuosa se
ajustó a pH 2 con agitación y enfriando con hielo para pre-
cipitar polvo. El polvo se recogió por filtración y se seccó
dando ácido 7-[2-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)]
acetamido 7-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-ce-
fen-4-carboxílico (isómero sin) (0,128 g).
10

Espectro I.R. (Nujol).

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

7,34 (2H, s ancho)

6,76 (1H, s)

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

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

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

3,85 (3H, s)

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

2,68 (3H, s)

Ejemplo 18

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

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

5 Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

6,80 (1H, s)

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

5,24 (2H, dd, J=8, 15Hz)

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

4,63 (2H, d, J=5Hz)

4,32 (2H, ABq, J=12Hz)

15 3,94 (3H, s)

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

Ejemplo 19

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

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

1 falosporánico (isómeros sin) (0,18 g), p. de f. 227°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

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

5 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, S)

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

Ejemplo 20

15 Se puso en suspensión el ácido 7-[2-metoximinino-2-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (23 g) en una solución de acetato de sodio trihidratado (74,8 g) en agua (230 ml) y la suspensión se

20 agitó durante 15 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5,0 con ácido clorhídrico concentrado y se separó por filtración el material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se sécaron dando

25 ácido 7-[2-metoximinino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin) (14 g), p. de f. 172 a 175°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

30 3300, 1770, 1665 cm^{-1}

1	Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)		
	ppm	9,80	(1H, d, J=8Hz)
		9,63	(1H, s)
		6,95	(1H, s)
5		6,8	(2H, m)
		5,82	(1H, dd, J=5, 8Hz)
		5,22	(1H, d, J=5Hz)
		4,48	(2H, ABq, J=15Hz)
		3,97	(3H, s)
10		3,76	(2H, ABq, J=18Hz)

Ejemplo 21

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

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

10 Ejemplo 22

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

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

Ejemplo 23

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

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

Ejemplo 24

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,58 (1H, d, J=8Hz)
 6,76 (1H, s)
 5,75 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 25 5,12 (1H, d, J=5Hz)
 4,27 (2H, s ancho)
 3,85 (3H, s)
 3,57 (2H, s ancho)

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

15 (3) Acido 7- \int -2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido \int -3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tionetil-3-cefaem-4-carbóxico (isómero sin), p. de f. 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

30

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

5 Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,70 (1H, d, J=8Hz)
 7,26 (2H, s ancho)
 10 6,77 (1H, s)
 5,93 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,16 (1H, d, J=5Hz)
 5,05 (2H, s ancho)
 3,85 (3H, s)
 15 3,81 (2H, s ancho)

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

20 Espectro I.R. (Nujol)

1765 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,56 (1H, d, J=8Hz)
 6,75 (1H, s)
 5,75 (1H, m)
 25 5,10 (1H, d, J=4Hz)
 4,58 (2H, s ancho)
 4,32 (2H, s ancho)
 3,82 (3H, s)
 3,68 (2H, s ancho)
 3,20 (2H, s ancho)
 30 2,50 (6H, s)

Ejemplo 25

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

Espectro I.R. (Nujol)

3270, 1780, 1740, 1655, 1610, 1525 cm⁻¹Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, ζ)

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

Ejemplo 26

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

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

- 1 Espectro I.R. (Nujol)
 3250, 1785, 1755, 1660, 1600, 1570, 1540 cm^{-1}
 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)
 ppm 9,83 (1H, d, J=8Hz)
 5 7,5-6,75 (4H, m)
 6,02 (1H, dd, J=5, 8Hz)
 5,21 (1H, d, J=5Hz)
 5,07 (2H, s ancho)
 3,95 (3H, s)
 10 3,84 (2H, s ancho)

Ejemplo 27

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

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

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,88 (1H, d, J=8Hz)
 7,60 (1H, s)
 10 6,30 (1H, d, J=6Hz)
 6,05 (1H, dd, J=5,8Hz)
 5,23 (1H, d, J=5Hz)
 3,96 (3H, s)
 3,80 (2H, s ancho)

15 Ejemplo 28.

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

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

Espectro I.R. (Nujol)

3250, 1765, 1650 cm^{-1}

25 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

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

1
 5,16 (1H, d, J=5Hz)
 4,75 (2H, ABq, J=12Hz)
 3,87 (3H, s)
 3,53 (2H, ABq, J=18Hz)

5 (2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-carbamoiloximetil-3-cefen-4-carboxílico (isómero sin).

Espectro I.R. (Nujol)

3300, 1780, 1705, 1680 cm^{-1}

10 Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

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

Referencia 1

Se añadió enfriando con hielo pentacloruro de fósforo (3,3 g) a una suspensión de ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero sin) (1,5 g) en cloruro de metileno (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se separó por destilación cloruro de metileno a presión reducida y se añadió acetona al residuo dando una suspensión. Por otro lado, una suspensión de ácido 7-amino-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio
 25 metil-3-cefen-4-carboxílico (2,2 g) en una solución acuosa
 30

1 de bicarbonato de sodio (0,76 g en 50 ml de agua) se agitó
durante 10 minutos y se añadió acetona (50 ml) proporcionan-
do una solución. A la solución se añadió gota a gota la sus-
5 pensión obtenida anteriormente que contenía cloruro de áci-
do con agitación y enfriando con hielo y manteniendo la so-
lución a pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20% de
carbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 1 hora de 3
a 5°C y a un pH 8,0. La acetona se separó por destilación
10 a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 7,4 con una
solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se ajus-
tó a pH 4,5 con ácido clorhídrico al 10% con agitación y en-
friamiento con hielo. Se separaron por filtración los preci-
pitados y el filtrado se saturó con cloruro de sodio, se
ajustó a pH 2,5 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó du-
15 rante 1 hora. Se recogieron por filtración los precipitados,
se lavaron con agua y se secaron dando ácido 7-[2-metoxi-
imino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-
-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (una mezcla
de los isómeros sin y anti) (0,95 g).

20

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1775, 1710, 1670, 1630 cm^{-1} Espectro R.M.H. (d_6 -DMSO, δ)

25

ppm 9,85 (1H, d, J=8Hz)

9,50 (1H, d, J=8Hz)

7,58 (1H, s)

6,87 (1H, s)

6,65 (4H, s ancho)

5,77 (2H, m)

5,15 (2H, d, J=5Hz)

30

4,35 (4H, s ancho)

- 1 4,06 (6H, s)
 3,97 (6H, s)
 3,75 (4H, s ancho)

Referencia 2

- 5 Una suspensión de pentacloruro de fósforo (1,7 g)
en cloruro de metileno (20 ml) se transformó en una solu-
ción agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se
añadió ácido 2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acé-
tico (isómero sin) (0,8 g) de una vez a la temperatura am-
10 biente y la mezcla se agitó. Se separó por destilación clo-
ruro de metileno a presión reducida y el residuo se disol-
vió en acetona (20 ml). Por otro lado, se puso en suspen-
sión el ácido 7-amino-3-carbamoiloximetil-3-cefem-4-carbo-
xílico (1,0 g) en una solución de bicarbonato de sodio
15 (0,59 g) en agua (20 ml) y se disolvió añadiendo acetona
(10 ml). A esta solución se añadió gota a gota la solución
obtenida anteriormente que contenía cloruro de ácido con
agitación y enfriamiento con hielo y manteniendo la solu-
ción a un pH de 7,5 a 8,5 con una solución acuosa al 20%
20 de carbonato de sodio. Después de agitar durante 1 hora a
pH 8 enfriando con hielo, se separó por filtración un ma-
terial insoluble. La acetona, se separó por destilación a
presión reducida del filtrado y se separó por filtración
un material insoluble. El filtrado se ajustó a pH 2,5 con
25 ácido clorhídrico al 10%. Se recogieron los precipitados
por filtración y se secaron dando el ácido 7-2-metoxiimi
no-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetanido 7-3-carbamoiloxi
metil-3-cefem-4-carboxílico (una mezcla de los isómero sin
y anti). (0,4 g). El filtrado se saturó con cloruro de so-
30 dio y se agitó enfriando con hielo dando precipitados. Los

1 precipitados se recogieron con filtración y se secaron dando el mismo compuesto objeto del ejemplo (0,3 g). Rendimiento total (0,7 g).

Espectro I.R. (Nujol)

3400, 1775, 1705 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, ζ)

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

9,42 (1H, d, J=8Hz)

7,70 (1H, s)

7,40 (4H, ancho s)

7,00 (1H, s)

6,61 (4H, s)

5,76 (2H, m)

5,16 (2H, d, J=4,5Hz)

4,76 (4H, AB_q, J=12Hz)

3,98 (3H, s)

3,89 (3H, s)

3,53 (4H, AB_q, J=18Hz)

Referencia 3

20 Una mezcla de dimetilformamida (0,22 g) y oxocloruro de fósforo (0,46 g) se calentó durante 1 hora a 40°C. La mezcla se disolvió en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se añadió el ácido 2-metoximinio-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acético (isómero anti) (0,73 g) con agitación y enfriamiento con hielo, después de lo cual la mezcla resultante se agitó durante hora y media enfriando con hielo. Por otro lado, se disolvió el ácido 7-amino-3-(1-metil-III-tetrazol-5-il)tionetil-3-cefem-4-carboxílico (0,82 g) en una solución de bis(trimetilsilil)acetamida (1,5 g) en cloruro de metileno anhidro (20 ml). A esta solu-

25

30

1 ción se añadió a -30°C la solución de cloruro de metileno
 obtenida anteriormente, después de lo cual la mezcla se agi-
 5 tó durante 2 horas de -5 a -20°C . Después que se separó por
 destilación el cloruro de metileno a baja temperatura, se
 añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato
 de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de
 cloruro de sodio y se añadió agua (50 ml). La mezcla resul-
 tante se ajustó a pH con una solución acuosa de bicarbonato
 de sodio y se separó la capa acuosa. La capa acuosa se ajustó
 10 a pH 1,5 se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con
 acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa
 de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.
 El disolvente se separó por destilación y el residuo se pul-
 verizó con una mezcla de éter diisopropílico y éter. El pol-
 15 vo se recogió por filtración y se secó dando ácido 7-(2-metoxi-
 imino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-
 -il)acetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
 fem-4-carboxílico (isómero anti) (1,0 g). Este polvo (1,0 g)
 se puso en suspensión en agua (30 ml) y se disolvió ajus-
 20 tando a pH 6 con una solución acuosa de bicarbonato de so-
 dio. Después de eliminar el disolvente burbujeando nitróge-
 no gaseoso, la solución acuosa se liofilizó dando 7-(2-metoxi-
 imino-2-(2-mesilimino-3-metil-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-
 -il)acetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-ce-
 fem-4-carboxilato de sodio (isómero anti) (0,98 g).

Espectro I.R. (KBr)

1760, 1675 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (D_2O , δ)

ppm 8,05 (1H, s)

5,76 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

1

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

4,14 (2H, AB_q, J=13Hz)

4,10 (3H, s)

4,02 (3H, s)

5

3,52 (2H, AB_q, J=17Hz)

3,45 (3H, s)

3,24 (3H, s)

Referencia 4

10

Se obtuvieron los compuestos siguientes de acuerdo con un método similar a la de la Referencia 3.

(1) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

15

1790, 1720, 1680 cm⁻¹Espectro R.M.N. (d₆-DMSO, δ)

ppm 9,53 (1H, d, J=8Hz)

8,27 (1H, s)

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

20

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

4,30 (2H, AB_q, J=14Hz)

4,00 (3H, s)

3,93 (3H, s)

3,70 (2H, AB_q, J=16Hz)

25

2,65 (3H, s)

(2) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefen-4-carboxílico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

30

3400, 1775, 1670 cm⁻¹

1

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,44 (1H, d, J=8Hz)

7,71 (1H, s)

6,40 (2H, s ancho)

5

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

5,13 (1H, d, J=5Hz)

4,31 (2H, s ancho)

4,00 (3H, s)

3,95 (3H, s)

10

3,70 (2H, s ancho)

(3) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetamido]cefalosporánico (isómero anti).

Espectro I.R. (Nujol)

3400-3100, 1780, 1730, 1675 cm^{-1}

15

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

ppm 9,43 (1H, d, J=8Hz)

9,16 (2H, s ancho)

7,73 (1H, s)

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

20

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

4,90 (2H, AB_q, J=13Hz)

4,03 (3H, s)

3,60 (2H, s ancho)

2,07 (3H, s)

25

(4) Acido 7-[2-metoxiimino-2-(2-formamido-1,3-tiazol-4-il)acetamido]-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti), p. de f. 152°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3300-3100, 1775, 1720, 1670, 1630 cm^{-1}

30

1	Espectro R.M.N. (d ₆ -DMSO, δ)
	ppm 12,63 (1H, s ancho)
	9,66 (1H, s)
	9,57 (1H, d, J=8Hz)
5	8,50 (1H, s)
	8,07 (1H, s)
	5,75 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,15 (1H, d, J=5Hz)
	4,27 (2H, AB _q , J=13Hz)
10	4,00 (3H, s)
	3,70 (2H, s ancho)

(5) Acido 7- $\overline{\text{L}}$ 2-metoxiimino-2-(3-hidroxifenil)acetamido-7-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-3-cefem-4-carboxílico (isómero anti).

15	Espectro I.R. (Nujol)
	3350, 1780, 1726, 1680 cm ⁻¹
	Espectro R.M.N. (d ₆ -DMSO, δ)
	ppm 9,24 (1H, d, J=8Hz)
	7,36-7,10 } (4H, m)
20	7,00-6,74 }
	5,70 (1H, dd, J=5,8Hz)
	5,13 (1H, d, J=5Hz)
	4,34 (2H, AB _q , J=13Hz)
	3,95 (6H, s)
25	3,72 (2H, AB _q , J=17Hz)

Preparación de los compuestos de partida que han de emplearse para los Ejemplos y Referencias antes mencionados.

Preparación 1

1) Se agitó una mezcla de anhídrido acético (6,1 g) y ácido fórmico (2,8 g) durante 2 horas a 50°C. La

1 mezcla resultante se enfrió y se añadió 2-metoxiimino-2-(2-
-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo (isómero sin) (4,6
g) a 15°C. Después que la mezcla se agitó durante 3,5
horas a temperatura ambiente, se le añadió agua enfriada
5 (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de
etilo (200 ml). El extracto se lavó con agua y a continua
ción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de
sodio hasta que las aguas de lavado cambiaron a una solu
ción débilmente alcalina. El extracto se lavó además con
10 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó
sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por
destilación y el residuo se lavó con éter diisopropílico,
se recogió por filtración y se secó dando 2-metoxiimino-2-
15 sin) (4,22 g), p. de f. 122 a 124°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3150, 1728, 1700 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (CDCl_3 , δ)

ppm 12,58 (1H, s ancho)

20 8,95 (1H, s)

7,17 (1H, s)

4,42 (2H, q, $J=8\text{Hz}$)

4,00 (3H, s)

1,37 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

25 2) Se añadió piridina (3 g) a una solución de
2-metoxiimino-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetato de etilo
(isómero sin) (6,5 g) en una mezcla de acetato de etilo
(60 ml) y dimetilformamida (20 ml). A la solución se aña
dió gota a gota con agitación a 4°C cloroformiato de etilo
30 (8 g). Después de añadir agua (50 ml) a la mezcla de reac

1 (isómero sin) (0,72 g).

Espectro I.R. (Nujol)

1725, 1590 cm^{-1}

Espectro R.M.N. (d_6 -DMSO, δ)

5 ppm 7,68 (1H, s)

3,91 (3H, s)

2) Se obtuvo el compuesto siguiente de acuerdo con un modo similar al de la Preparación 2-1).

Acido 2-metoxiimino-2-(2-acetamido-1,3-tiazol-4-il)acético
10 (isómero sin), p. de f. 184 a 185°C (descomposición).

Espectro I.R. (Nujol)

3200, 3050, 1695, 1600 cm^{-1}

15

20

25

30

1 2^a, en el que R^{7a} es alcanoilamino inferior o trihalo-alcanoilamino(inferior).

4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 3^a, en el que R^{7a} es formamido.

5 5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 3^a, en el que R^{7a} es 2,2,2-trifluoroacetamido.

6^a.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO ACETICO.

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

Esta Memoria consta de ciento treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23. OCT. 1979

15

P.A.

Oscar de Elizaburu
Per. F. A.

20

25

30